

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 19⁶³ — No

1254

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

CORNELIU ZELINSKY

Né le 24 Juillet 1931, à BUCAREST (Roumanie)

Présentée et soutenue publiquement le

19⁶³

ÉTUDE DES CONSÉQUENCES
DE LA DÉGLYCYRRHIZINISATION
DU SUC DE RÉGLISSE

Président : M. P. DESGREZ, Professeur de Biochimie Médicale

BORDEAUX
IMPRIMERIE R. LAPLANTE

35 A 39, RUE BORDA

1963



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 19 63 — No

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

CORNELIU ZELINSKY

Né le 24 Juillet 1931, à BUCAREST (Roumanie)

Présentée et soutenue publiquement le

19

ÉTUDE DES CONSÉQUENCES
DE LA DÉGLYCYRRHIZINISATION
DU SUC DE RÉGLISSE

Président : M. P. DESGREZ, Professeur de Biochimie Médicale

BORDEAUX
IMPRIMERIE R. LAPLANTE
35 A 39, RUE BORDA

1 9 6 3

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

1922

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

DOCTORAT EN MÉDECINE



ÉTUDE DES COEFFICIENTS

DE LA DÉRIVATION

DU PNEUMONISME

PAR M. J. B. B. B.

1922

1922

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), CASTINEL (P.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOL (P.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), MOUQUIN (M.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.),

DOYEN BINET (L.).

1^{er} ASSESSEUR Gaston CORDIER

2^e ASSESSEUR Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

Anatomie
Anatomie pathologique
Anesthésiologie
Biochimie médicale
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports
Biologie médicale
Cancérologie médicale et sociale
Embryologie
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)
Histologie
Hygiène et médecine préventive
Médecine du Travail
Médecine légale
Microbiologie (Bactériologie et virologie)
Parasitologie
Pathologie chirurgicale
Pathologie exotique
Pathologie expérimentale et comparée
Pathologie médicale
Pathologie respiratoire
Pathologie et thérapeutique générales
Pharmacologie
Physiologie
Physiologie et pathologie obstétricale
Physique médicale
Radiologie médicale
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale
Thérapeutique
Thérapeutique appliquée

MM.

DELMAS (A.)
DELARUE (J.)
BAUMANN (J.)
JAYLE (M.-F.)
SCHAPIRA (G.)
CHAILLEY-BERT (P.)
FAUVERT (R.)
BERNARD (J.)
TUCHMANN (H.)
JOANNON (P.)
GIROUD (A.)
BOYER (J.)
DESOILLE (H.)
DEROBERT (L.)
FASQUELLE (R.)
BRUMPT (L.-C.)
LAURENCE (G.)
N...
MERKLEN (F.-P.)
N...
TURIAF (J.)
BOUDIN (G.)
CHEYMOL (J.)
BINET (L.)
BARGETON (D.)
LEPAGE (F.)
DOGNON (A.)
DJOURNO (A.)
DESCREZ (H.)
CAUCHOIX (J.)
CONTE (M.)
LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale
Biologie médicale
Hygiène et médecine préventive
Pharmacologie
Physiologie
Physique médicale

DESCREZ (P.)
POLONOVSKI (J.)
BOURLIERE (F.)
DEPARIS (M.)
LEVY (Mlle J.)
PARROT (J.)
KELLERSHOHN (L.)

2^o CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)
Clinique cardiologique (Broussais)
Beaujon
Cochin
Cochin
Hôtel-Dieu
Pitié
Saint-Antoine
Salpêtrière
Tenon

MM.

REDON (H.)
SOULIE (P.)
LORTAT-JACOB (J.-L.)
LEGER (L.)
PATEL (J.)
ABOULKER (P.)
CORDIER (G.)
GOSSET (J.)
SICARD (A.)
OLIVIER (Cl.)

Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) ...	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUCUIER (J.)
Clinique de maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
	MILLIEZ (P.)
	LENEGRE (J.)
	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	BROUET (G.)
	BARIETY (M.)
	SEZE (S. de)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
	DEBRAY (G.)
	GENNES (L. de)
Cliniques médicales	DEROT (M.)
	DAVID (M.)
	CARCIN (R.)
	LACOMME (M.)
	MERGER (R.)
	VARANGOT (J.)
	RENARD (G.)
	ANBRY (M.)
	LELONG (M.)
	MARIE (J.)
	BERNARD (E.)
	MICHAUX (L.)
	COSTE (F.)
	DECHAUME (M.)
	ROUX (M.)
	LEMAIRE (A.)
	CAULTIER (M.)
	PADOVANI (P.)
	DOMART (A.)
	POILLEUX (F.)
	COUVELAIRE (R.)
	TURPIN (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	
Clinique neurologique (Salpêtrière)	
Cliniques obstétricales	
	Baudelocque
	Foch (Suresnes)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	
Clinique oto-rhino-laryngologie (Lariboisière)	
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	
Clinique stomatologique (Pitié)	
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	
Clinique toxicologique	
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	
Séméiologie médicale	
Séméiologie et clinique chirurgicales	
Clinique urologique (Necker)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) pr. s. ch.	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUII (J.) JEROME (H.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. c. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports PLAS (F.) Carcinologie BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)	Dermato-Syphiligraphie CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)	Electro-Radiologie LEDOUX-LEBARD (G.) BESSIS (M.) Hématologie BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)

	MM.		MM.
Histologie	{ COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)	Pathologie médicale ...	{ AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRETIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ETIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (CI.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Hydrologie	{ BESANÇON F.) CORNET (A.)		
Hygiène	{ BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)		
Maladies infectieuses ..	{ BASTIN (R.) pr. s. ch. DUPONT (V.)		
Médecine légale	{ FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine du travail ...	{ ALBAHARY (C.)		
Neuro-chirurgie	{ PERTUISET (B.)		
Neurologie	{ LAPRESLE (J.)		
	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)	Pédiatrie-Puériculture ..	{ LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Obstétrique			
Ophthalmologie	{ BREGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)		
Orthopédie	{ JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)	Pharmacologie	{ BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Oto-rhino-laryngologie ..	{ DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)		
Parasitologie	{ GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)	Physiologie	{ BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch. DURAND (J.) GIRARD, m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
	{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) GERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) CARBAY (M.) CARNIER (H.) (Cl. de) CAUDART- d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)	Physique médicale	{ CHANTEUR (J.) GOUCEROT (L.) m. conf., pr. s. ch. GREMY (F.), m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl.) TUBIANA (M.) m. conf.
Pathologie chirurgicale.		Pneumo phthisiologie ...	{ KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)
Pathologie exotique ...	{ SCHNEIDER (J.)	Psychiatrie	{ PICHOT (P.)
	{ BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LEPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHEL (G.)	Psychiatrie infantile ...	{ DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Pathologie expérimentale		Rhumatologie	{ DELBARRE (F.) pr. s. ch.
		Stomatologie	{ CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
		Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
		Urologie	{ AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

**III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent**

MM.			MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique {	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale ..	VERNE (J.-M.)	Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique ..	BARUK (H.)
Clinique obstétricale ...	{ GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — Chargés de cours d'hygiène scolaire et universitaire { BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en chef de la Bi- bliothèque	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'His- toire de la Médecine	
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)
Bibliothécaire	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. DESGREZ

*Professeur de Biochimie Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris*

Qui nous a fait le grand honneur de
présider cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre pro-
fond respect et de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ M. LAMARCHE

*Professeur Agrégé de Pharmacologie
à la Faculté de Médecine de Nancy*

Qui nous a fait l'honneur de discuter
avec nous le sujet de cette thèse et de nous
confier la discussion de ses résultats.

Témoignage de notre respectueuse gra-
titude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. VARAY

*Chef de Service de Médecine Externe
à l'Hôpital Beaujon de Clichy*

Qui nous a donné la possibilité d'ajouter
à notre étude un travail clinique qui nous
paraissait indispensable.

Témoignage de notre sincère reconnais-
sance.

A MONSIEUR G. NEGREVERGNE

Docteur en Pharmacie

Chez lequel nous avons toujours trouvé
appui et compréhension

Témoignage de notre sincère dévouement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR H. MALY

Témoignage de mon amitié.

A MES PARENTS,

A MA FEMME,

A MA FILLE ET A MON FILS,

Témoignage de ma profonde affection.

INTRODUCTION

L'auteur qui aurait voulu entreprendre, il y a vingt ans, un travail sur la réglisse, n'aurait trouvé à sa disposition qu'un nombre restreint de publications d'intérêt historique plutôt que scientifique. Certes, du point de vue chimique, on avait déjà une idée assez précise sur quelques-uns des produits rentrant dans la composition du suc de réglisse. Il y avait même un petit nombre de travaux pharmacologiques. Mais ces travaux étaient insuffisants pour attirer l'attention des thérapeutes. Il revient aux auteurs hollandais, et surtout à REVERS, le mérite d'avoir élevé la réglisse du rang d'excipient édulcorant à celui d'agent thérapeutique de premier ordre.

Aujourd'hui, en consultant une bibliographie qui se voudrait complète, on compte plus de 200 publications dont la plupart ont moins de 15 ans.

Mais en étudiant tous ces travaux, dont le sérieux n'est pas à mettre en doute, on est frappé par des contradictions saisissantes et par des conclusions diamétralement opposées. Un exemple :

L'endocrinologie et la gastro-entérologie bénéficient depuis quelques années des vertus thérapeutiques du suc de réglisse. La question suivante se pose naturellement :

Est-ce le même composant du suc de réglisse qui agit dans la maladie d'Addison et dans la maladie ulcéreuse ?

Certains auteurs ont répondu par l'affirmative, pendant que d'autres ont donné à cette question une réponse négative. Et pourtant les conséquences thérapeutiques sont d'une importance indéniable.

Comme nous le verrons plus loin, il est démontré que les effets sur l'équilibre hydro-électrolytique du suc de réglisse sont dûs à un de ses composants : la glycyrrhizine. C'est par l'action de ce composant que sont corrigés certains troubles endocrinologiques.

Mais, en gastro-entérologie, vu l'importance de l'action de la glycyrrhizine sur le métabolisme de l'eau et des électrolytes, pouvant entraîner des effets secondaires dangereux, deux possibilités s'offrent :

— Si la glycyrrhizine est le principe actif dans le traitement des gastrites et des ulcères (thérapeutique de longue durée, exposant au plus haut point aux accidents), la réglisse devrait être écartée de la thérapeutique digestive, ou du moins, elle devrait être inscrite sur un tableau de produits dangereux, à délivrer sur ordonnance. Il est peut-être utile de rappeler ici l'avertissement publié par l'Inspection de l'Hygiène Publique des Pays-Bas, le 18 septembre, et répétée le 2 octobre 1948, mettant le corps médical en garde contre les effets secondaires sérieux des préparations à base de suc de réglisse qui frappent à peu près un consommateur sur cinq, et demandant aux pharmaciens de délivrer ces préparations uniquement sur ordonnance médicale.

— Si, au contraire, la glycyrrhizine ne joue aucun rôle thérapeutique au niveau du tractus digestif, il faudrait simplement déglycyrrhiziniser la réglisse pour qu'elle puisse être utilisée, sans danger, aussi longtemps que nécessaire.

Etant donné que certains auteurs affirment que le principe actif est la glycyrrhizine, pendant que des autres travaux il résulte que ce produit n'a aucune action thérapeutique en gastro-entérologie, nous serions tentés, suivant le travail consulté, de garder ou d'éliminer la réglisse de la thérapeutique digestive.

C'est là un exemple type, de contradiction, trouvé dans les publications, traitant un des problèmes fondamentaux concernant ce produit.

D'autre part, il y a un manque d'information manifeste dans certains travaux sur la réglisse. Ainsi, nous avons vu que dans

une thèse de médecine de Paris, de 1960, on ignorait encore l'existence des dérivés flavoniques, dans la composition du suc de réglisse. Nous expliquons ceci par le fait qu'un nombre très important de travaux ont été effectués ces dernières années concomitamment, les uns ignorant les autres.

De là, l'idée de réaliser un travail de synthèse, réunissant et comparant l'important volume de travaux isolés et apparemment contradictoires, consacrés à ce sujet. Une telle étude pourrait servir les chercheurs qui s'intéresseraient aux divers problèmes que pose la réglisse en thérapeutique. Il nous semble que ce produit offre des possibilités qui sont loin d'être épuisées.

Depuis 1957, date à laquelle nous avons commencé à nous intéresser à la réglisse, nous avons essayé de répondre à quelques questions qui nous paraissaient primordiales :

1° Quel est le principe actif du suc de réglisse dans les principales indications en thérapeutique digestive ?

2° Quel est le principe responsable des accidents dûs à l'ingestion de réglisse et, surtout, quelle est la fréquence et l'importance de ces accidents ?

A la première question, l'étude des travaux publiés jusqu'à cette date nous donnait une réponse assez confuse. Tout en constatant que la glycyrrhizine tenait la vedette dans la presque totalité des publications, nous nous apercevions que certains auteurs affirmaient que l'élimination de la glycyrrhizine ne diminuait en rien l'action antispasmodique du suc de réglisse, et qu'il n'y avait aucune corrélation entre la teneur en acide glycyrrhizique et l'activité anti-ulcéreuse. C'est au Professeur PARIS que revient le mérite d'avoir orienté les travaux vers les dérivés flavoniques et en 1958, une étude importante de M^{me} POITET-GUILLOT confirmait le bien fondé de cette affirmation.

Ainsi, dès 1958, en comparant ses travaux sur les actions pharmacologiques du suc de réglisse à ceux de NELEMANS-STAMPERIUS sur le suc de réglisse entier, nous pouvions trouver la solution à notre question sur le principe actif antispasmodique et anti-ulcéreux de la réglisse. Arrivés à ce stade, nous avons cru qu'une étude des

propriétés pharmacologiques du suc de réglisse déglycyrrhizinisé s'imposait. Nous tenons à remercier vivement M. le Professeur LAMARCHE qui a entrepris cette étude dans les laboratoires de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Nancy et qui a bien voulu nous communiquer personnellement ses travaux qui n'ont pas été publiés.

Quant à la deuxième question sur le principe responsable des accidents dûs au suc de réglisse, leur fréquence et leur importance, la réponse nous paraissait plus claire. Toutefois, si la grande majorité des auteurs tenait pour responsable la glycyrrhizine, dans certaines publications, pour « défendre » ce composant, considéré comme principe indispensable, on émettait l'hypothèse que le déséquilibre hydro-minéral était dû aux résines contenues dans les préparations à base de réglisse qui agiraient en tant que résines échangeuses d'ions. Nous nous associons à LEROY qui écrivait que « depuis que l'on connaissait l'action DOCA-like de la glycyrrhizine, l'hypothèse des accidents imputables aux résines de la réglisse était plus ingénieuse que plausible ». Par acquit de conscience, un travail a été entrepris pour prouver qu'un suc de réglisse débarrassé de glycyrrhizine n'entraînait aucune perturbation de l'équilibre hydro-minéral. Nous donnons plus loin les détails de ce travail effectué à l'Hôpital Beaujon, dans le service de M. VARAY.

PREMIERE PARTIE

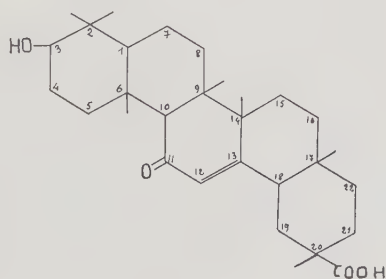
COMPOSITION CHIMIQUE DE LA RÉGLISSE

A côté de l'eau, des cendres, des lipides, des glucides, des matières gommeuses, de la résine et des principes amers, la réglisse contient trois produits ayant des actions pharmacologiques bien déterminées : la glycyrrhizine, les dérivés flavoniques et les œstrogènes.

LA GLYCYRRHIZINE.

On désigne sous ce nom, un principe sucré, constitué par un mélange de différents sels minéraux de l'acide glycyrrhizique.

Isolé à l'état pur par TSCHIRCH et CEDERBERG, en 1907, l'acide glycyrrhizique, de formule brute $C_{41}H_{61}O_{19}$, appartient aux saponines (Tocco-Tocco, Peyer). Il s'hydrolyse en une molécule d'acide glycyrrhétique de formule brute $C_{30}H_{46}O_4$ et de formule développée



et en deux molécules d'acide uronique (glyceuronique, galacturonique ou mannuronique).

On trouve la glycyrrhizine dans le commerce sous forme de glycyrrhizate d'ammonium, produit très impur. Ceci est d'une importance capitale, car une partie des actions pharmacologiques qui lui ont été attribuées, sont dues aux impuretés. VINCENT, décrivant les propriétés de la glycyrrhizine, faisait des réserves quant à la pureté du produit. Le bien fondé de cette position a été confirmé par M^{me} POINTET-GUILLOT, qui a montré que la glycyrrhizine commerciale (utilisée par Vincent) donnait la réaction de la cyanidine, caractéristique des flavanones. Quant au pourcentage de glycyrrhizine dans le suc de réglisse, il est très variable, d'après la méthode de dosage utilisée et pour la même méthode, selon l'origine de la réglisse. Nous donnons, ici, les pourcentages de glycyrrhizine dans des échantillons de poudre et suc de réglisse provenant de différents pays :

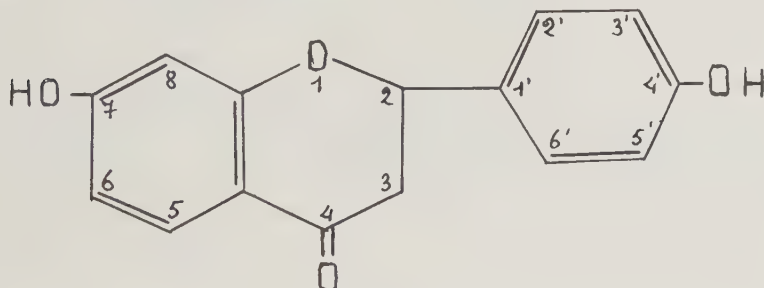
Origine	Méthode de Viratelle	Pharmacopée française 1949	Méthode de Fuchs	Méthode de Wiest
Poudre d'Espagne	6,87		2,86	4,43
— de Grèce	9,28		5,17	3,45
— d'Irak			5,44	3,38
— d'Iran	12,09		6,22	5,67
— d'Italie	8,52		3,51	3,49
— de France (Noirmoutier) .	10,88		4,76	6,47
— de Russie	16,24		7,51	7,34
— de Syrie	11,19		4,71	3,63
— de Turquie	12,91		4,22	6,76
— de Yougoslavie	5,54		3,28	3,49
Suc d'Espagne	27,03	77,00	17,70	16,00
Suc d'Italie	11,29	69,40	12,88	10,18
Suc de Turquie	25,50	52,14	15,68	25,45

(d'après Pointet-Guillot.)

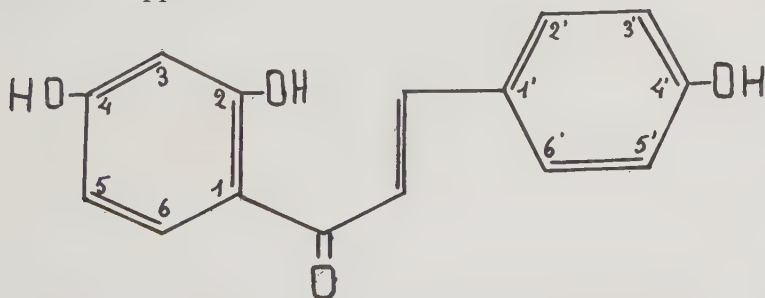
Nous croyons que ce tableau illustre parfaitement les variations importantes des taux de glycyrrhizine, suivant l'origine de la plante ; mais, d'autre part, à l'heure actuelle lorsqu'on donne un chiffre exprimant le pourcentage de glycyrrhizine contenu dans un échantillon de réglisse, il est indispensable d'indiquer la méthode de dosage, les variations étant considérables, comme nous l'indique le tableau.

LES DERIVES FLAVONIQUES.

Un dérivé appartenant au groupe des flavonoïdes a été découvert en 1934, dans la racine de réglisse par deux chercheurs japonais, Jemzo SHINODA et Selchi UCEDA, qui l'ont appelé *liquiritoside*. C'est un glucoside flavonique : la dihydroxy-4'-7- flavanone dont la formule développée est :



Vingt ans après, en 1954, PURI et SESHADRI, deux chercheurs hindous, ont isolé dans la racine de réglisse un isomère, *l'isoliquiritoside*, possédant une structure chalconique et ne donnant pas la réaction de la cyanidine. C'est la trihydroxy-2-4-4' chalcone, dont la formule développée est :



C'est un mélange formé de 40 % de flavanone et 60 % de chalcone que M^{me} POINTET-GUILLOT a utilisé pour ses études sur les propriétés pharmacologiques des dérivés flavoniques du suc de réglisse, qui constitue la partie la plus originale de son travail. En effet, la séparation de la liquiritoside et de l'isoliquiritoside est assez difficile. Nous n'avons aucun chiffre précis quant au pourcentage de dérivés flavoniques contenus dans la poudre ou le suc de réglisse. Toutefois, il est certain que ce chiffre est aussi variable, selon les échantillons, que celui de la glycyrrhizine.

LES ŒSTROGENES.

Récemment, en 1950, deux auteurs américains, COSTELLO et LYNN, ont mis en évidence l'existence des œstrogènes dans la racine de réglisse. Comme dans d'autres produits d'origine végétale (farine d'avoine, rhubarbe, fleur de sureau, tilleul, ail, etc.) les œstrogènes contenus dans le suc de réglisse sont dans une quantité trop faible pour que leur présence dans les produits à base de réglisse aient une importance quelconque. D'autant plus que les auteurs américains avaient remarqué que l'activité des extraits ne croît pas régulièrement avec les doses administrées, ce qui les ont fait supposer qu'un principe anti-hormonal existerait dans la plante, à côté des œstrogènes.

*
* *

De l'étude de la composition chimique de la réglisse, il ressort un fait que nous croyons essentiel : l'extrême variabilité de sa composition, tant en ce qui concerne les produits inertes (l'eau, variant, par exemple de 6 à 8 % dans les racines complètement sèches, jusqu'à 48 % dans les racines fraîches) que pour les principes actifs, comme les dérivés flavoniques et la glycyrrhizine. Ceci explique les différences frappantes dans l'étude des propriétés pharmacologiques retrouvées chez divers auteurs. Certains auteurs affirment, qu'au cours de la même expérimentation, du fait de la difficulté d'obtenir une quantité suffisante de poudre de réglisse de même composition, ils ont dû utiliser des échantillons très variables quant à leur pourcentage en principes actifs. On comprend ainsi que certaines propriétés trouvées par un auteur, sont contestées par un autre, ou inversement. On comprend même, que du fait de la pluralité des produits actifs, lors des combinaisons différentes, les effets peuvent être inversés, ce qui expliquerait les contradictions. Ainsi, pour la sécrétion gastrique, certains auteurs ont trouvé qu'elle était augmentée par la réglisse, d'autres qu'elle était diminuée, et d'autres encore qu'elle restait inchangée. Comment expliquer, autrement que par la différence dans la composition des produits utilisés au cours de la recherche, des résultats si variés, concluant des études dont la précision ne peut pas être mise en doute.

Ceci amène des conséquences pratiques quant à la préparation des produits utilisés en thérapeutique. Pour que l'effet thérapeutique recherché soit le même, le dosage pondéral du suc ou poudre de réglisse ne suffit pas, étant donné qu'au même nombre de centigrammes de poudre ou suc de réglisse, contenu dans un produit utilisé en gastro-entérologie, peut correspondre une action antispasmodique très variable, du fait de la variabilité du pourcentage des dérivés flavoniques.

Donc, à côté des dosages chimiques, les divers lots de produits fabriqués devraient être contrôlés par des tests pharmacologiques bien déterminés (action antispasmodique sur l'intestin grêle par exemple). C'est la seule manière valable, actuellement, pour assurer un effet thérapeutique constant.

HISTORIQUE

L'histoire des applications thérapeutiques de la réglisse peut être divisée en trois périodes :

— Période d'applications empiriques, pendant laquelle cette drogue occupait une place importante dans l'art médical.

— Période intermédiaire, pendant laquelle elle tombe au rang d'édulcorant et de remède populaire courant contre la toux.

— Période moderne, pendant laquelle la découverte des vertus de ses principes actifs la relève au rang qu'elle avait perdu, mais où son utilisation repose sur des bases scientifiques sérieuses.

Période d'application empirique. — Elle commence dans l'antiquité et se termine il y a moins d'un siècle. C'est LECLERC, qui, dans la *Revue de Phytothérapie*, a retracé un très bel historique des applications thérapeutiques de la réglisse.

Son histoire commence avec les Scythes, au bord de la mer d'Azov. Ceux-ci, écrit Théophraste, pouvaient rester 11 à 12 jours sans boire, grâce à l'usage de la réglisse (racine douce ou racine de Scythie) et à celui du fromage de lait de jument.

On retrouvera, le long des applications de la réglisse, ce pouvoir qu'on lui attribue de préserver contre la soif. Il pourrait être dû à la rétention d'eau qu'entraîne la glycyrrhizine.

Avec Discoride, qui la prescrivait contre les inflammations de la

trachée, de la poitrine, de l'estomac et du foie, et pour calmer les douleurs de la vessie et des reins, nous retrouvons les vertus anti-inflammatoires des dérivés flavoniques de la réglisse.

Comme nous allons le voir, la glycyrrhizine, administrée par voie générale, ne possède aucun pouvoir anti-inflammatoire. Par contre, on vient de mettre au point un produit à base de glycyrrhizate, qui, appliqué localement, aurait une action semblable à celle de l'hydrocortisone. Et nous retrouvons encore ici, Discoride, qui prescrivait la réglisse, par voie externe, comme topique cicatrisant.

Pour Pline, la réglisse faisait disparaître les taies des yeux, guérissait la fièvre quarte, et arrêtaient les hémorragies. Y a-t-il une relation entre cette dernière indication et le pouvoir des dérivés flavoniques de la réglisse d'augmenter la résistance des capillaires et de diminuer leur perméabilité ?

Avec IBN-ES-SAICH, les médecins arabes incorporent la réglisse dans les purgatifs prescrits dans les affections du foie. Nous savons qu'il s'agissait de purgatifs drastiques, qui spasmaient l'intestin, et nous comprenons aisément que l'association de la réglisse comme antispasmodique tendait à diminuer l'action des drogues « trop efficaces ». Il est intéressant de remarquer, que, dans son livre des *Expériences*, écrit il y a environ mille ans, il affirme que « le bois de réglisse, associé aux décoctions purgatives, les corrige, et fait supporter leur action par les organes ». Pourtant, dans sa communication à la Société de Thérapeutique, le Professeur BUSQUET s'étonne de voir dans la poudre de réglisse composée du Codex, un modérateur du péristaltisme intestinal, comme la réglisse, associé au séné, qui est destiné à augmenter le péristaltisme.

Nous arrivons au Moyen Age, où Sainte Hildegarde affirmait que la réglisse stimulait la digestion, donnait de la douceur à l'esprit et avait le don de clarifier la voix. Nous traiterons ailleurs l'influence de la réglisse sur les sécrétions gastriques. Nous pouvons rappeler ici, qu'en 1957, un extrait fluide de réglisse a été expérimenté aux Etats-Unis, par SIMON et EDWARDS, en psychiatrie. Enfin, d'excellents résultats, non publiés, ont été obtenus par le Médecin-Colonel MASSON, avec la réglisse, dans l'aphonie. Par ailleurs, un médecin indochinois nous a raconté qu'il a vu venir à sa consultation une chanteuse parisienne bien connue, qui était dans

le comble du désespoir, car elle souffrait d'une aphonie dans les jours précédant son récital. Il a obtenu une guérison extrêmement rapide avec la réglisse.

Au XIII^e siècle, la réglisse était à l'honneur en Italie.

A la Renaissance, nous retrouvons la réglisse dans les poèmes de Thibault Lespleigney, qui vantait ses vertus dans les maladies du poumon et la toux, contre la soif, les douleurs vésicales et rénales, et la rendait capable de déclencher la menstruation.

Au XVI^e, XVII^e et XVIII^e siècles, la réglisse joue un rôle important dans la thérapeutique urinaire, comme antalgique et facilitant l'évacuation des calculs rénaux et vésicaux. De GRADI, SOLENANDER, RIEDLIN et BRUNNER, rapportent des cas d'affections urinaires où la réglisse a apporté une guérison rapide, sinon miraculeuse. Est-ce le pouvoir antispasmodique des dérivés flavoniques de la réglisse auquel on doit ces résultats?

Nous croyons ainsi, que la médecine empirique avait trouvé des indications, qui, vues sous l'angle de nos connaissances actuelles, nous paraissent étonnamment logiques. Naturellement, dans leur enthousiasme, certains auteurs, comme Simon PAULLI, faisaient de la réglisse la panacée universelle. Jusqu'à la syphilis où la réglisse était d'une grande utilité. Faut-il s'en étonner, quand, récemment, en 1958, BENIGNI avait étudié l'action bactériostatique de l'acide glycyrrhétique ?

Nous arrivons, ainsi, à la *période intermédiaire*, pendant laquelle la réglisse descend au rang d'édulcorant dans les diverses formules. Pourtant, la médecine populaire lui reste fidèle, comme remède contre la toux et les affections inflammatoires de l'arbre respiratoire, pharynx, larynx, trachée et bronches, utilisant, comme nous l'avons supposé plus haut, l'action anti-inflammatoire des flavonoïdes.

Le théâtre ne l'oublie pas, avec Molière dans *Tartuffe*, et on en riait à la fin du siècle dernier dans les caveaux du Quartier Latin, avec la chanson « Le rhume de cerveau », de Léon Xanrof.

Mais au cours de cette époque de décadence thérapeutique de la réglisse, les chimistes l'analysent et découvrent un de ses principes

actifs, la glycyrrhizine, que Luigi Tocco étudie pharmacologiquement. Il trouve qu'il s'agit d'une substance beaucoup moins inerte qu'on ne le croyait.

Nous pouvons situer le début de *la période moderne* vers 1930. A cette époque, plus précisément, le 9 mars 1932, le Professeur BUSQUET communique à la Société de Thérapeutique le résultat de ses expériences avec une infusion de réglisse ajoutée dans un bain de Tyrode, dans lequel il maintenait en vie un intestin grêle de lapin : à une concentration de 10 %, qui est celle des infusions administrées à l'homme, les contractions diminuaient d'amplitude, leur rythme ralentissait, pour s'arrêter complètement au bout de quelques minutes.

Un hasard, c'est à la même époque, en 1934, qu'au Japon, SHINODA et UCEDA découvraient un dérivé flavonique, le liquiritoside, qui vingt ans plus tard, devait être rendu responsable de cette action antispasmodique.

Ces deux faits n'eurent pas de conséquences dans le domaine thérapeutique.

Nous séparerons l'histoire des applications thérapeutiques en deux parties :

— L'histoire de la découverte de l'action spasmolytique et de ses applications en gastro-entérologie.

— Et l'histoire de l'action sur l'équilibre hydrominéral, des accidents et des applications endocrinologiques qui en résultèrent. Nous traiterons cette deuxième partie dans le chapitre suivant.

En réalité, cette division, faite dans le but de rendre plus clair l'exposé, est artificielle : la découverte de la possibilité d'utiliser la glycyrrhizine dans le traitement de la maladie d'Addison, est due justement aux effets secondaires, incidents et accidents de la réglisse, survenus au cours des traitements des ulcères gastro-duodénaux. D'autre part, les travaux dans les deux domaines ont évolué concomitamment et se sont intriqués.

Les chercheurs modernes découvrant l'action antispasmodique et l'action sodo et hydro-rétentricité ont orienté les thérapeutes dans des domaines bien précis. Nous avons trouvé très peu d'échos chez

les anciens de l'utilisation empirique de ces actions dans ces domaines-là.

Pour l'action sur l'équilibre hydro-minéral, nous trouvons chez les médecins chinois l'affirmation que l'usage abusif de réglisse risque de provoquer des œdèmes et doit être contre-indiqué chez les hydropiques.

Quant à l'action spasmolytique, qui trouve maintenant des applications en thérapeutique digestive, nous avons vu que Discoride, en parlait dans le même sens; mais sans que son action bénéfique dans les affections digestives sorte en évidence par rapport aux affections hépatiques, urinaires, etc.

Il est maintenant habituel de rappeler que Napoléon, souffrant d'une affection gastrique, avait les dents noires à force de mâcher de la réglisse, qu'un guérisseur lui avait conseillé.

En réalité, les premières applications en gastro-entérologie sont dues à des auteurs hollandais.

Vers 1940, REVERS, d'Utrecht, eut son attention attirée par les résultats favorables obtenus dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux, par un médicament préparé par un pharmacien d'Herenveen. Ses travaux conclurent à la responsabilité du suc de réglisse comme agent thérapeutique et ses publications de 1946 et 1948 attirèrent l'attention sur l'intérêt de ce produit dans les gastrites et les ulcères gastro-duodénaux. Il attribua ces résultats à l'action spasmolytique de la réglisse.

La même année, VERHEYEN, d'Utrecht, trouvait que le suc de réglisse augmentait les sécrétions gastriques.

En 1949, NELEMANS-STAMPERIUS soutient sa thèse de médecine consacrée à l'étude pharmacologique du suc de réglisse : l'action spasmolytique et l'action favorable dans les ulcères provoqués sont mises en évidence. A souligner que cet auteur affirme que l'action antispasmodique n'est pas due à la glycyrrhizine. Après précipitation de celle-ci, le suc de réglisse garde ses propriétés spasmolytiques.

En 1951, VINCENT, en France, publie son travail sur l'action anticholinergique de la réglisse, et en 1952, il étudie l'action anti-hista-

minique de ce produit. A noter qu'il trouve des effets similaires avec la glycyrrhizine commerciale, mais reconnaît avoir travaillé avec un produit d'une « pureté imparfaite ».

C'est en 1952, qu'à la suite de ses constatations personnelles sur les effets secondaires (œdème, céphalée, hypertension) qui touchaient 20 % de ses malades, et des publications par les anglo-saxons d'accidents avec la réglisse, REVERS publie pour la première fois une observation clinique faite avec un suc de réglisse débarrassé de glycyrrhizine, qui ne risque plus de produire des effets secondaires ; le produit avait toutefois gardé son efficacité.

Cette même année, HOLLER et SCHIRMER constatèrent expérimentalement que l'élimination de la glycyrrhizine du suc de réglisse ne diminuait aucunement son action anti-ulcéreuse.

C'est toujours en 1952 qu'IRLE publia un certain nombre d'observations cliniques d'ulcères gastro-duodénaux traités par la réglisse. Ses conclusions favorables s'appuyaient sur des radiographies pratiquées avant et après traitement.

L'année suivante, en 1953, toujours en Allemagne, HENNEMAN et KUNERT, constatant qu'un suc de réglisse déglycyrrhizinisé gardait ses propriétés, mais ne provoquait plus des phénomènes d'intolérance, émirent l'idée de la dualité des principes actifs :

— La glycyrrhizine serait responsable de l'action sur l'eau et les électrolytes et une substance X serait responsable de l'action antispasmodique, donc thérapeutique.

C'est en 1953 aussi, dans la séance du 9 mars de la Société de Gastro-Entérologie, que le premier travail clinique sur la réglisse est publié en France par GUTTMANN et KANOUI. Certes, au cours de la discussion qui suivit la communication de ce travail, on se rendit compte que plusieurs thérapeutes français (MOUTIER, JACQUELIN, LAMBLING) avaient traité par le suc de réglisse quelques malades depuis un certain temps. Ainsi, MOUTIER avait administré la réglisse à quelques malades depuis 1950, mais aucune observation n'avait été publiée.

La communication de travail clinique de GUTTMANN et KANOUI était précédée par une étude expérimentale réalisée dans le service

du Professeur Pasteur-Valéry-Radot, par HALPERN et MARTIN. Leur technique consistait à provoquer des ulcères chez le cobaye par injection sous-cutanée de 400 doses mortelles d'histamine, après injection préalable de 3.277 RP destiné à éviter les actions dyspnéiques. Deux groupes de 10 cobayes ont été constitués : un lot recevant uniquement l'histamine et le 3.277 RP, et le deuxième recevait pendant 4 jours avant l'injection de ce produit, de l'extrait de réglisse. Tous les animaux furent sacrifiés 4 heures après l'injection d'histamine. Les expérimentateurs ont constaté à l'examen macroscopique :

1° Tous les témoins présentèrent de vastes délabrements gastriques, allant de simples ulcérations cratériformes à des larges pertes de substances de la paroi, réalisant des perforations multiples.

2° Aucun des cobayes ayant reçu les injections de réglisse n'a présenté des perforations. Deux d'entre eux ont montré des ulcérations; trois ont montré quelques érosions; chez tous les autres, il n'y avait aucune altération de la paroi.

A l'examen histologique on a constaté :

1° Destruction habituelle chez les témoins.

2° Absence effective de toute lésion chez cinq des cobayes protégés par la réglisse.

La conclusion des expérimentateurs a été que l'extrait de réglisse était capable de protéger 50 % des animaux et de diminuer nettement l'action de l'histamine chez les autres. Il est intéressant de reproduire ici la remarque des expérimentateurs affirmant que « contraints d'expérimenter sur un nombre restreint d'animaux, ils ont dû utiliser des doses considérables d'histamine, qui, normalement, criblent l'estomac de perforations. La différence d'intensité des lésions, et bien entendu, la non-apparition dans cinq cas, n'en sont que plus significatives ».

Les essais thérapeutiques de GUTTMANN et KANOUI portèrent sur des gastritiques, sur des malades ayant des ulcères gastriques et duodénaux, et également sur des gastralgies des malades gastrectomisés, sans ulcère peptique. Leurs conclusions furent les suivantes :

L'action antalgique, tant dans les gastrites (où le produit avait agité, là où parfois les traitements classiques étaient restés inactifs)

et dans les ulcères gastro-duodénaux, fut spectaculaire. Nous trouvons chez ces auteurs une réserve quant à la « guérison » de l'ulcère, qui se retrouve chez tous les expérimentateurs sérieux, et pour tous les produits; car, à vrai dire, il n'y a pas de critère de guérison de l'ulcère. Naturellement, les expérimentateurs ne s'attendaient pas à voir disparaître complètement et définitivement des ulcères après quelques semaines ou mois de traitement par la réglisse. Chez certains malades, ils ont vu les douleurs réapparaître après arrêt du traitement. Mais c'est justement la critique qu'on peut faire à ces expériences : l'arrêt brusque et complet du traitement dans une maladie chronique comme la maladie ulcéreuse. A notre connaissance, aucun expérimentateur n'a vu, sous traitement par la réglisse, réapparaître les douleurs ulcéreuses, quand elles avaient disparu, ni leurs stigmates radiographiques. Un recul très important, avec un traitement d'entretien continu, serait nécessaire. Et encore, quelle serait la durée de ce recul, exigé par les plus sceptiques ? Cinq, dix, vingt ans ?

Ce qui importe, et c'est pour cela que nous nous sommes étendus sur cette étude : Par cette communication et les discussions qui s'en suivirent, l'intérêt de la réglisse dans la thérapeutique digestive était reconnu par les gastro-entérologues français. Pendant ce temps, en Angleterre, FAIRBAIRN rapportait ses résultats obtenus avec la réglisse dans l'ulcère gastrique (mais 20 % de ses malades ont souffert d'asthme cardiaque au cours du traitement).

L'année suivante, en 1954, GOSSET, discutait cette thérapeutique nouvelle dans le *Concours Médical*. Il rend compte de la concordance du fait rapporté par GUTTMANN et KANAOUI, qu'à l'examen histologique des estomacs de cobayes « traités » par la réglisse, on avait remarqué une béance des vaisseaux de la paroi gastrique, et des affirmations des auteurs hollandais soutenant que la réglisse exerce une action spasmolytique sur les vaisseaux de l'estomac. D'après ces derniers, elle exerce également une action dépressive sur la mobilité de l'organe, supprimant les spasmes pariétaux et ceux de la *muscularis mucosae*.

GOSSET rappelle « qu'une explication pathogénique de la maladie ulcéreuse voudrait que les petites artérioles pénétrant dans la paroi gastrique soient étranglées par des spasmes musculaires alen-

tours; la diminution de l'irrigation en résultant, favoriserait l'attaque chlorhydropeptique de la muqueuse gastrique ». Toujours d'après GOSSET, du point de vue physio-pathologique, la sensation de brûlure correspondrait à un phénomène vasculaire. Dans ces deux cas, la réglisse, par son effet spasmolytique pariétal et vasculaire, s'opposerait à la genèse du trouble.

Quant à la sécrétion gastrique, GOSSET trouve logique le fait que les préparations à base de réglisse renferment des produits exerçant une action tampon sur l'acidité gastrique augmentée par la réglisse.

Dans cet exposé portant sur ses observations chez des gastritiques, GOSSET dit avoir obtenu des résultats très satisfaisants, et même inespérés dans certains cas. D'après cet auteur, les gastrites avec hyperchlorhydrie et hypersécrétion, sont les formes susceptibles d'être le plus favorablement influencées.

Il conclut en affirmant l'intérêt indéniable de ce médicament qui offre l'avantage d'être non dangereux (sous quelques réserves). Dans cette parenthèse, il se réfère à la rétention hydrosaline, désormais reconnue par les cliniciens. Il rappelle, ailleurs, que des préparations, gardant le secret de fabrication, éliminerait cet inconvénient. Il fait allusion au suc de réglisse déglycyrrhizinisé. C'est la première fois que l'intérêt d'une telle préparation est noté en France.

VINCENT, continuant son étude expérimentale de la réglisse, publie, en 1954, ses résultats sur l'action de ce produit dans la prévention de l'ulcère provoqué par le cinchophène. Comme les autres expérimentateurs, il a constaté une protection totale de l'ordre de 60 % ; chez les autres animaux, « les ulcères étaient de taille très réduite et présentaient un caractère peu évolutif et une tendance très accentuée à la cicatrisation ».

En 1955, en Autriche, BERGER et HOLLER, comparant l'action spasmolytique des différents échantillons de sucs de réglisse commerciaux et de la papavérine, et dosant la glycyrrhizine dans ces échantillons, constatent qu'il n'y a aucune corrélation entre la teneur en acide glycyrrhizique et l'action spasmolytique. La même année, en France, le Professeur PARIS étudie l'activité antispasmodique des liquiritosides sur la contraction spontanée et provoquée de l'intestin

isolé de lapin. Il émet la supposition que l'action spasmolytique est due aux dérivés flavoniques (qui seraient la substance X prévue par HENNEMANN et KUNERT).

Toujours en 1955, au Japon, Tetsuo NISHIYAMA rapporte des résultats cliniques favorables dans 44 cas d'ulcères gastriques et duodénaux. Toutefois, son essai de protection par la réglisse contre l'ulcère de Shay, provoqué chez le rat, ne lui paraît pas concluant. Quant à l'action protectrice de la glycyrrhizine seule, elle a été nulle.

En 1956, c'est le tour des auteurs belges de s'intéresser à la réglisse. LA BARRE et DESMAREZ étudient dans les laboratoires de pharmacodynamique et thérapeutique de l'Université Libre de Bruxelles, l'action de la réglisse sur la sécrétion gastrique et sur l'ulcère de Shay. Leurs résultats, présentés aux Journées Thérapeutiques de Paris, mettent en évidence une protection contre l'ulcère, de l'ordre de 40 %, et à l'encontre de VERHEYEN, ils constatèrent une diminution de l'acidité libre et totale chez le cobaye.

Dans une note de J. DESMAREZ, présentée par LA BARRE à la Société Belge de Biologie, à côté de ces résultats, les auteurs rappellent « l'intérêt à utiliser des extraits déglycyrrhizinisés, dans le but d'éviter les réactions œdémateuses secondaires ».

L'année suivante, en 1957, BERGER et HOLLER, continuant leur travail, confirment la supposition du Professeur PARIS à propos de la responsabilité des dérivés flavoniques dans l'action antispasmodique du suc de réglisse. En effet, ils avaient pu synthétiser la génine flavonique et la génine chalconique des liquiritosides. Ils se sont aperçu que l'une et l'autre exerçaient une action antispasmodique vis-à-vis de l'iléon isolé de lapin (la génine chalconique s'étant montré deux fois plus active). Enfin, ils ont remarqué un parallélisme frappant entre l'intensité de coloration jaune (due aux dérivés flavoniques des divers suc de réglisse) et de leur action antispasmodique.

En 1958, M^{me} POINTET-GUILLOT soutient sa thèse de doctorat en pharmacie, à Paris, et montre que les dérivés flavoniques seuls, sont capables de produire les actions antispasmodiques, anticholiner-

gique, antihistaminiques du suc de réglisse, et prévenir des ulcères provoqués, actions qui avaient été attribuées auparavant à la glycyrrhizine.

La même année, MARTEAU soutient sa thèse de doctorat en médecine, à Paris, et présente ses travaux sur l'action préventive du suc de réglisse déglycyrrhizinisé contre l'ulcère provoqué chez le rat par la phénylbutazone. Deux faits en résultaient :

1° Que le suc de réglisse déglycyrrhizinisé protégeait efficacement les animaux contre l'agression médicamenteuse. Comme les autres expérimentateurs, il constata chez certains animaux une protection absolue, pendant que chez d'autres, plus sensibles probablement, elle diminuait considérablement l'intensité des lésions. Il n'a constaté chez ces derniers aucune perforation à l'emporte pièce, comme chez les animaux témoins. Les lésions étaient superficielles et à tendance nette vers la cicatrisation.

2° Un fait qui, au premier abord, paraissait surprenant : l'augmentation du pouvoir anti-inflammatoire de la phénylbutazone par le suc de réglisse déglycyrrhizinisé. En réalité, cette synergie médicamenteuse s'explique aisément, lorsqu'on considère que le pouvoir anti-inflammatoire des dérivés flavoniques venait s'ajouter à celui de la phénylbutazone.

En 1959, le gastro-entérologue KANOUI communiquait ces travaux (faits en collaboration avec MARTEAU et GUYET) au Congrès International de Strasbourg.

L'année suivante, en 1960, les observations cliniques recueillies dans le service de rhumatologie du Professeur S. de SÈZE, à l'Hôpital Lariboisière, par LEVERGNEUX, confirmait la possibilité de protéger l'estomac de l'homme contre les agressions médicamenteuses (phénylbutazone) par le suc de réglisse déglycyrrhizinisé.

A cette date, la réglisse était définitivement adoptée en thérapeutique. Mais, à notre avis, son utilisation gardait un caractère en quelque sorte empirique. Les prescripteurs de ce produit ne connaissaient ni son mode d'action ni les risques que faisait courir à leurs malades un suc de réglisse entier, d'autant moins le principe responsable des vertus thérapeutiques et le principe responsable des

accidents. Ayant à l'esprit l'étude synthétique que nous présentons ici, nous nous sommes efforcés de répondre plus clairement à quelques questions qui restaient ouvertes à ce moment :

Ainsi, en 1961 et 1962, le Professeur agrégé LAMARCHE, dans le laboratoire de pharmacologie de la Faculté de Nancy, a bien voulu étudier les actions d'un suc de réglisse déglycyrrhizinisé, et nous a fait l'honneur de nous permettre de publier ici cette étude.

Au début de l'année 1963, par l'étude clinique et les analyses de laboratoire effectués à l'Hôpital Beaujon, dans le service de M. VARAY, nous avons pu établir qu'aux doses thérapeutiques, un suc de réglisse déglycyrrhizinisé ne provoquait aucun mouvement significatif dans la sphère hydrominérale.

Enfin, récemment, en mai 1963, nous avons assisté à la séance de la Société de Médecine de Nancy, destiné à la gastro-entérologie, au cours de laquelle DORNIER a communiqué ses résultats sur le traitement des ulcères (17 gastriques et 4 duodénaux) par un produit à base de suc de réglisse déglycyrrhizinisé, à l'exclusion de toute autre médication. Les radiographies prises avant et après traitement étaient plus que démonstratives chez 17 des 21 malades traités. Par ailleurs, il affirmait que le produit avait agi là où le traitement par des anti-ulcéreux puissants, reconnus, avaient échoué (et inversement). Le suc de réglisse se montrait ainsi un anti-ulcéreux « majeur ».

*
* *

Ainsi, l'histoire de la réglisse passa par des périodes de gloire et de décadence : panacée universelle à une époque, simple édulcorant à une autre époque, elle acquit, grâce aux travaux modernes, le titre de produit anti-gastritique et anti-ulcéreux de premier ordre.

Mais, les publications des accidents, dont certains très graves, posaient un problème capital : les avantages justifiaient-ils les

risques ? Grave dilemme qui risquait de faire abandonner un produit d'intérêt primordial en thérapeutique digestive et d'écarter définitivement la réglisse de la thérapeutique en général.

Est-il possible d'éviter les risques d'accidents, et par le même, de résoudre favorablement ce dilemme ? C'est ce que nous nous proposons d'établir.

PLAN DE TRAVAIL

A la lumière des publications lues et des études que nous avons pu ajouter, la réalité nous paraît la suivante : il y a au moins deux corps actifs dans la réglisse :

1° LA GLYCYRRHIZINE.

a) Elle est capable de provoquer des incidents (tels que œdème, céphalée, hypertension) et des accidents (quadriplégie, crise de tétanie pouvant aller jusqu'à la mort) dont la fréquence et l'importance doit être soulignée dans un but prophylactique et éventuellement thérapeutique.

b) Elle agit de la même manière que la désoxycorticostérone sur l'eau et les électrolytes, et ses vertus peuvent être utilisées dans la maladie d'Addison, ainsi que dans les syndromes s'accompagnant de pertes d'électrolytes, importantes, tels que vomissements, diarrhée profuse, etc.

c) Son absence dans la réglisse évite tout risque de mouvement dans la sphère hydrominérale.

Tel est le plan de notre prochain chapitre.

2° LES DERIVES FLAVONIQUES.

a) Le suc de réglisse possède des propriétés antispasmodiques,

anticholinergiques, antihistaminiques, hypotensives et anti-ulcéreuses.

b) Ces propriétés ne sont pas dues à la glycyrrhizine, car un suc de réglisse déglycyrrhizinisé garde ses propriétés.

c) Ses actions sont dues aux dérivés flavoniques, à l'exclusion de tout autre produit, car isolé du suc de réglisse, un mélange de 40 % de flavanone et 60 % de chalcone possède toutes les propriétés sus-mentionnées.

Tel est le plan du dernier chapitre de cette étude.

DEUXIEME PARTIE

ÉTUDE DES VARIATIONS HYDROÉLECTROLYTIQUES DUES A L'INGESTION DU SUC DE RÉGLISSE

Cette étude comporte trois parties :

- La description des incidents et accidents publiés;
- L'étude de la glycyrrhizine et de ses applications endocrinologiques;
- Et le rapport d'une expérimentation clinique comprenant des dosages quotidiens des électrolytes, chez douze sujets soumis à un traitement par la réglisse.

A) INCIDENTS ET ACCIDENTS DUS A LA REGLISSE.

Nous avons séparé, un peu arbitrairement, les effets secondaires, survenus au cours du traitement par la réglisse, des grands syndromes de détresse, posant des problèmes de diagnostic angoissants, et faisant craindre pour la vie des malades. Nous avons appelé les premiers « incidents » et les derniers « accidents ». Il existe des cas limites qui pourraient être classés aussi bien dans un groupe que dans l'autre, ce qui prouve l'arbitraire de cette division.

1° INCIDENTS.

Mis à part les observations des médecins chinois qui signalaient des œdèmes avec la réglisse, et contre-indiquaient ce produit chez les hydropiques, les premiers effets secondaires au cours du traitement par le réglisse furent observés par REVERS, dès 1947, au cours des tous premiers essais de cette thérapeutique digestive nouvelle. Il remarqua que l'ingestion de réglisse provoquait chez un malade sur cinq des œdèmes, apparaissant d'abord à la face et se généralisant par la suite. Beaucoup de malades se plaignaient de céphalée, d'autres avaient remarqué l'apparition d'essoufflement à l'effort et des douleurs épigastriques. REVERS publia ces constatations en 1948. Chez certains malades, la diminution des doses suffit pour faire disparaître ces troubles, mais chez d'autres, malgré la réduction des doses thérapeutiques, les effets secondaires étaient d'une telle importance, que la médication dut être arrêtée. Les malades ayant déjà eu des troubles, voyaient ceux-ci réapparaître dès la reprise du traitement. REVERS pensa d'abord à une réaction allergique, mais dû abandonner cette hypothèse, car les antihistaminiques se révélèrent inefficaces, et le taux d'éosinophiles chez ces sujets était normal. Il se rappela avoir vu le cas curieux d'un sujet qui faisait des œdèmes lorsqu'il mangeait des bonbons à base de réglisse; les œdèmes disparaissaient quand il ne mangeait plus ces bonbons et réapparaissaient lorsqu'il recommençait à en manger.

G. VENDENBERGHE communiqua un cas similaire, au cours d'une réunion médicale à Amsterdam, en 1950.

J.H. PANNEHOEK décrit le cas d'un malade qui, sans avoir jamais eu des symptômes d'insuffisance cardiaque, vit apparaître un asthme cardiaque sévère lorsqu'il prit un médicament à base de réglisse pour soulager ses gastralgies.

Les troubles secondaires prirent une telle importance en Hollande, où la réglisse était devenue d'usage courant, que dès 1948, comme nous l'avons dit dans l'introduction de cette étude, l'Inspection d'Hygiène Publique des Pays-Bas se vit obligée de publier un avertissement rappelant les troubles qui pouvaient apparaître au cours de l'ingestion de réglisse, et demandait aux pharmaciens de ne délivrer ce produit que sur ordonnance médicale.

Enfin, en 1951, REVERS, dans une mise au point sur la réglisse, attirait l'attention sur les effets secondaires, qui pouvaient prendre, disait-il, des formes sérieuses et parfois très urgentes. Il rapporta dans cette publication le cas d'une femme qui avait souffert d'œdèmes sérieux, après avoir consommé un seul bâton de réglisse, comme stimulant. Il insista sur le fait que les médecins, lors de la prescription du suc de réglisse, devraient prévenir les malades de l'apparition d'œdèmes ou céphalées, et rappela que même les suc purifiés, d'où on avait éliminé les substances albuminoïdes, étaient aptes à provoquer les mêmes troubles.

Pendant ce temps, aux Pays-Bas, MOLHUYSEN, en 1950, confirma, par des expérimentations cliniques, l'existence de ces effets secondaires, qu'il avait lui-même observés, par ailleurs, chez des malades à la consultation externe de l'hôpital d'Amsterdam .

D'abord MOLHUYSEN, puis BORST, insistèrent sur le fait, qu'au cours des traitements par la réglisse, même lorsqu'aucun trouble n'est observé cliniquement, on pouvait constater une augmentation de poids, preuve d'une rétention d'eau. Les examens de laboratoire montrent dans ce cas une rétention de chlorures et de sodium sérique, une diminution de la kaliémie et une élévation de la pression artérielle.

Pour terminer avec les publications des auteurs hollandais, nous rappellerons que pour REVERS, dès 1952, la manière d'éviter ces troubles était la déglycyrrhizinisation du suc de réglisse. Au cours de ce traitement il n'avait observé aucun trouble clinique et le poids n'avait pas varié.

Dès que le suc de réglisse prit une place dans la thérapeutique digestive, le récit des incidents devenait systématique dans les publications sur ce produit.

En France, dans la communication à la Société de Gastro-entérologie, GUTMANN et KANOUI signalèrent l'apparition d'œdèmes palpébraux. Au cours de la discussion qui suivit cette communication, MOUTIER raconta qu'un malade sur les cinq qu'il avait traités par le suc de réglisse eut des œdèmes si étendus, dès le début du traitement, qu'il a cessé de lui-même de prendre ce produit.

En Angleterre, FAIRBAIRN signala que 20 % de ses malades avaient vu se développer de l'asthme cardiaque pendant le traitement.

En Allemagne, HENNEMANN signala de graves « intoxications », se caractérisant par des œdèmes, de l'hypertension, de la dyspnée et des céphalées, au cours de traitements par des extraits non purifiés de réglisse et les attribua à la présence de glycyrrhizine.

Au Japon, NISHIYAMA signala, au cours de l'administration de réglisse, une augmentation importante du poids, de la pression artérielle et de la natrémie, et un abaissement du potassium sérique.

En résumé, toutes les publications sur la réglisse, sans exception, signalaient l'apparition des troubles se manifestant

-- Cliniquement par :

- œdèmes,
- céphalée,
- asthme cardiaque,
- épigastralgies,
- augmentation de la pression artérielle,
- augmentation du poids corporel.

— Et biologiquement par :

- augmentation de la natrémie,
- augmentation de la chlorémie,
- baisse de la kaliémie,
- baisse des protéines sériques,
- baisse de l'hémoglobine.

Cliniquement, ces signes apparaissent dans 20 % des cas, selon ces auteurs. Nous croyons que dans ces statistiques, n'entrent pas l'augmentation du poids et de la pression artérielle, qui n'ont pas été mesurés systématiquement.

2° ACCIDENTS.

Les publications des hypokaliémies graves, provoquées par l'ingestion de réglisse, sont relativement nombreuses. Nous les avons classées en deux groupes :

— Les syndromes d'hypokaliémie, dont le principal symptôme est la tétanie. Ils sont dus à l'administration de P.A.S. dans une solution d'extrait de réglisse, et ont été publiés par les auteurs anglo-saxons.

— Les syndromes d'hypokaliémie, dont le principal symptôme est la paralysie flasque. Ils sont dus à l'absorption massive de « coco », boisson à base de réglisse, et ont été publiés par les auteurs français.

Entre les deux groupes, nous rapporterons les quelques cas mixtes de NISHIYAMA, survenus pendant le traitement, et se manifestant par des crises de tétanie et de paralysie flasque.

Hypokaliémies ayant entraîné des crises de tétanie.

Nous avons trouvé dans la littérature anglo-saxonne :

— Les trois cas publiés par CAYLEY en 1950,

— Les douze cas publiés par HEARD, CAMPBELL, HURLEY et FERCUSSON en Australie, en 1950,

— Les deux cas publiés par STRONG en 1951,

— Le cas publié par ROUSSAK en 1952.

Tous ces accidents sont apparus chez des tuberculeux, qui étaient traités par le P.A.S. dans une solution d'extrait de réglisse.

Nous prendrons comme type de description, les cas de STRONG; nous passerons ensuite rapidement en revue les cas de CAYLEY et des auteurs australiens, et nous finirons en nous attardant un peu sur le cas de ROUSSAK, qui nous montre qu'une évolution fatale est toujours possible dans ces cas-là.

Premier cas.

Une jeune fille de 18 ans, souffrant d'une tuberculose pulmonaire, commença à se plaindre, vers le trentième jour d'un traitement quotidien de 1 g de streptomycine et 20 g de P.A.S. dans 6 ml d'extrait glycyrrhizinique, administrés par voie orale, de raideur dans les quatre membres, et de faiblesse accompagnée de douleurs à type de crampes dans les jambes. Ensuite, une hypotonie impor-

tante apparut dans les muscles du cou, du tronc et des membres. Les reflexes tendineux étaient faibles; le reflexe cutané plantaire était en flexion, et aucune anomalie sensitive ne fut décelée. On trouva un signe de Trousseau positif après 40 secondes de compression à l'aide d'un sphygmomanomètre, mais il n'y avait pas de signe de Chvostek. La calcémie était à 88 mg ‰ et la réserve alcaline à 85 volumes.

Il institua un traitement par du gluconate de calcium intraveineux. Malgré l'arrêt du traitement par le P.A.S. et l'institution d'un traitement par le chlorure d'ammonium et du gluconate de calcium, la faiblesse musculaire et le signe de Trousseau persistèrent une dizaine de jours. Le neuvième jour après le début des symptômes, la calcémie était à 92 mg ‰, la réserve alcaline était à 62 volumes et la kaliémie à 150 mg ‰. L'E.C.G. n'a pas été pratiqué, car l'hypokaliémie a été reconnue trop tard.

C'est un cas typique, où le diagnostic ne fut pas fait. L'association d'un signe de Trousseau et des crampes musculaires orienta le diagnostic vers la tétanie. A noter l'alcalose et l'hypocalcémie existant à ce moment.

Malgré l'absence de traitement adéquat, l'arrêt du traitement suffit pour faire disparaître les troubles dans une dizaine de jours.

Deuxième cas.

Un ancien mineur, âgé de 54 ans, ayant des antécédents de tuberculose pulmonaire, laryngée et génitale, entre à l'hôpital, et après examen complet, le diagnostic de tuberculose disséminée, avec atteinte cérébelleuse, fut posé.

Le 22 mai 1950, un traitement quotidien, comportant 1 g. de streptomycine et 18 g. de P.A.S. administré oralement dans 7,2 ml. d'extrait glycyrrhizique, fut institué. Au début du traitement, le malade vomit son P.A.S., mais après une quinzaine de jours les vomissements s'arrêtèrent, et le P.A.S. put être administré à la dose de 15 g. dans 6 ml d'extrait glycyrrhizique, en 5 prises quotidiennes.

Le 29 juin, 38 jours après le début du traitement, le malade commença à se plaindre de fourmillements dans les trois premiers

doigts de la main gauche, mais aucun signe objectif ne fut trouvé à l'examen.

Le 13 juillet, le 52^e jour de traitement, il se plaint de raideur et de faiblesse dans les deux bras. Le P.A.S. fut arrêté. Le lendemain, la faiblesse s'accrut, et il fut incapable de s'asseoir et de se nourrir. Il n'avait aucune difficulté pour respirer et pour avaler. Objectivement, la force des muscles, dépendant de l'innervation crânienne et des muscles des jambes, était bonne par rapport à celle des bras. Les réflexes des jambes étaient normaux, mais ceux des bras étaient faibles. Le signe de Trousseau était positif après 2 minutes de compression, mais le signe de Chvostek ne fut pas trouvé. La seule anomalie sensitive trouvée fut la diminution de la sensibilité à la douleur de l'extrémité des doigts de la main gauche. Par ailleurs, la pression artérielle s'éleva à 15/10.

Au premier abord, la ressemblance avec une myasthénie fit administrer 1 mg. de prostigmine, qui se révéla inefficace. Les examens de laboratoire montrèrent une kaliémie à 85 mg % (contre 180 mg % un mois auparavant). La calcémie était normale (100 mg %).

Le lendemain, 14 juillet, il eut une hématurie importante, qui persista pendant plusieurs jours, et fut mise sur le compte de la tuberculose rénale (le B.K. avait été trouvé par culture de l'urine). L'auteur pensa que l'hématurie a été précipitée par l'hypoprothrombinémie, qui suit le traitement par le P.A.S.

Le 15 juillet, la persistance du signe de Trousseau et l'alcalose (88 volumes), firent décider un traitement par le chlorure d'ammonium (1 g. toutes les 2 heures, pendant la journée).

Une semaine après l'arrêt du P.A.S., apparut un prolapsus rectal, mis par l'auteur sur le compte de la faiblesse des muscles du plancher pelvien.

Du 26 juillet au 1^{er} août, on administra 3 g. de chlorure de potassium, 3 fois par jour, par voie orale.

Le 31 juillet, la kaliémie atteignait 221 mg %, la force musculaire des membres augmentait de façon appréciable, et le signe de Trousseau était positif après 4 minutes de compression. Dès lors, tout rentra dans l'ordre, rapidement.

A ajouter à cela que l'E.C.G., pratiqué le 6 et le 15 juillet, montrait des anomalies, pendant que celui pratiqué le 1^{er} août était revenu à la normale.

Le deuxième cas publié par STRONG est encore plus instructif. Du fait des enseignements tirés du premier cas, et de la communication personnelle que CAYLEY lui fit de ses cas, les examens furent plus précoces et plus détaillés. Nous avons donc là, l'évolution typique des hypokaliémies par ingestion de réglisse, se manifestant principalement par une myasthénie, des paresthésies et où le signe de tétanie occupe le premier plan.

CAYLEY fut le premier à publier des cas d'hypokaliémie après ingestion de P.A.S. dans une solution de réglisse. Parmi les trois cas publiés par lui, il y a celui d'une femme qui, à partir du 38^e jour de traitement, vit se développer rapidement une paralysie des membres supérieurs, sans atteinte de la sensibilité, et qui disparut une dizaine de jours après l'arrêt du P.A.S. La kaliémie passa de 136 mg % à l'arrêt du traitement à 206 mg % à la disparition des troubles.

Parmi les douze cas publiés par HEARD, on note cinq cas où le taux de la kaliémie était extrêmement bas (jusqu'à 79 mg %). Dans deux cas il y avait une paralysie avec diminution ou abolition des reflexes tendineux.

Enfin, ROUSSAK publia un cas d'hypokaliémie avec alcalose et tétanie, au cours d'un traitement par le P.A.S. dans le suc de réglisse, qui se termina tragiquement.

Une fillette de 15 ans, qui avait quitté l'hôpital en février 1950, après une méningite tuberculeuse, fut readmise en mai 1950 pour une rechute de sa maladie. Elle est traitée par la streptomycine intramusculaire et intrarachidienne, et du P.A.S. dans une solution glycyrrhizique. Pendant toute la durée du traitement, la malade avait pris une dose totale de 595 ml. d'extrait glycyrrhizique.

La méningite s'est améliorée, mais deux mois après le début du traitement elle commença à se plaindre de raideur dans les bras et les jambes; de petits spasmes faciaux apparurent. Elle fit deux crises

« épileptiques ». On prescrit du phénobarbital, et pendant deux semaines, elle n'eut aucune autre manifestation. Après cette période d'accalmie, apparurent des crises de tétanie importantes, avec spasme carpo-pédal et facial et des légers troubles respiratoires. Les examens de laboratoire montrèrent une hypocalcémie à 75 mg % et une alcalose (réserve alcaline à 82 volumes). L'administration de gluconate de calcium intraveineux n'eut que des effets transitoires sur les crises de tétanie, qui devinrent de plus en plus longues. Le signe de Trousseau fut constamment positif. Juste trois mois après le début du traitement, un E.C.G. pratiqué montra une dénivellation de S.T., comme on en voit au cours d'hypokaliémies. On dosa le potassium sanguin, qui s'avéra abaissé à 130 mg % (calcémie, 85 mg %; natrémie, 3,45 g.; chlore, 3,85 g. et réserve alcaline 82 volumes).

A trois reprise, elle fit des crises généralisées avec opisthotonos. Elle mourut le 2 septembre 1950.

Ce cas nous montre la possibilité d'évolution grave, si l'administration du produit responsable n'est pas arrêtée à temps.

Donc, tous ces cas ont en commun l'administration de P.A.S. dissous dans un liquide à base de réglisse, association utilisée sur une large échelle dans les pays anglo-saxons à ce moment-là.

CAYLEY ne put s'expliquer l'apparition d'une hypokaliémie au cours d'un traitement aussi couramment utilisé. Les Australiens pensèrent qu'il y avait des impuretés dans certaines préparations de P.A.S. (comme CAMPBELL et NEUFELD l'affirmèrent en 1951). C'est STRONG qui fit la relation entre le fait que tous ces cas survenaient lorsque le P.A.S. était dissous dans un extrait glycyrrhizinique, et les publications de BORST, en 1950, sur les effets DOCA-like de la réglisse. Quant à ROUSSAK, comme il l'a écrit lui-même, la lumière ne fut faite sur son cas, que lorsqu'il lut les publications ultérieures, surtout celle de STRONG. L'article de BORST avait paru un mois après la mort de la malade.

Comme CAYLEY, nous pouvons nous poser cette question : pourquoi un état d'hypokaliémie, avec des signes cliniques, dont la gravité ne peut plus être mise en doute, apparurent chez un petit nombre de malades, par rapport au nombre traité par cette asso-

ciation ? L'explication peut être trouvée, d'une part dans la différence d'origine de la réglisse (et donc, de la concentration de glycyrrhizine qui s'y trouve renfermée), et d'autre part, par la théorie d'après laquelle certains sujets réagiraient fortement et d'autres faiblement à la glycyrrhizine. Théorie que nous développerons plus loin. Le jeu de ces deux facteurs peut fournir la réponse à la question que nous nous sommes posés plus haut.

Hypokaliémies ayant entraîné des paralysies.

Nous avons trouvé dans la littérature médicale française :

— La communication de MOLLARET, GOULON et TOURNILHAC, faite au cours de la séance de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, du 1^{er} avril 1960.

— La publication de DROSDOWSKI, ROBEL et SEBAOUN, du service du Professeur Gilbert Dreyfuss, dans la Presse Médicale du 11 février 1961.

— La communication de GIROIRE, CHARBONNEL, VERSELLETTO et DELHUMEAU, faite au cours de la séance de la Société Française de Neurologie, du 1^{er} juin 1961.

— Et récemment, la publication de POILPRE et MORIN, de Caen, dans l'*Ouest Médical*, du 10 mars 1963.

Tous ces cas ont en commun le fait qu'ils sont dus à l'absorption massive d'une boisson à base de réglisse.

Nous prendrons comme type de description, le cas de l'hôpital Claude-Bernard, qui constitue en quelque sorte le chef de file de ces publications. Nous l'avons retrouvé relaté dans la Thèse de doctorat en médecine de TOURNILHAC, traitant le problème des paralysies avec dyskaliémies dans le cadre des faux syndromes de Conn.

L'histoire de la maladie fut la suivante :

Un malade âgé de 31 ans, ayant subi entre 1953 et 1957 trois cures de désintoxication éthylique à l'hôpital Ville-Evrard, est adressé par cet hôpital, en janvier 1958, au Centre de Réanimation Neuro-Respiratoire de l'hôpital Claude-Bernard, pour une quadriplégie flasque.

Les premiers symptômes avaient apparu un mois auparavant, se manifestant par une anorexie, amaigrissement de 10 kilos, asthénie croissante, soif, faisant boire 5 à 6 litres de liquide par jour, et une polyurie le réveillant la nuit. La quadriplégie s'est constituée progressivement, quand apparurent des fourmillements aux extrémités des membres, suivis par la paralysie des bras, puis des jambes, et le 23 janvier, la quadriplégie fut complète.

A l'examen clinique, on constata un déficit moteur dépourvu de systématisation, inégal et asymétrique, intéressant les quatre membres et le cou. Les muscles paralysés étaient hypotoniques. Les réflexes ostéo-tendineux étaient inégalement touchés, certains étaient conservés, d'autres diminués ou abolis. La contraction idiomusculaire était abolie dans les territoires paralysés. A part les fourmillements dans les quatre membres, aucun trouble objectif de la sensibilité superficielle ou profonde n'est décelé. Par ailleurs, pupilles en mydriase, nystagmus horizontal, bilatéral. Absence de troubles sphinctériens, respiratoires ou de la conscience.

Des troubles cardio-vasculaires accompagnaient les syndromes neurologiques :

- Vaisseaux du cou battants,
- Souffle systolique d'intensité modérée,
- Tension artérielle 15/8.

Le diagnostic d'hypokaliémie est supposé d'après :

- Le caractère des paralysies,
- Les troubles cardiovasculaires associés,
- La longue période d'asthénie, avec polyurie et polydypsie, précédant l'apparition des paralysies.

L'alcalose métabolique était soupçonnée à cause des fourmillements.

Les examens complémentaires confirmèrent le diagnostic :

SANG : alcalose, pH 7,49 - R.A. 91 volumes (41 mEq),
hypokaliémie 64 mg % (1,6 mEq),
hypernatrémie 3,40 g. (141 mEq),

hyperchlorémie 3,40 g. (96 mEq),
calcémie normale (104 mg.),
hémodilution : protides, 64 g % ; homoglobine, 38 %.

URINE : acide, pH 5,37; pauvre en potassium, 0,40 %.

E.C.G. : montrant en D2 un décalage inférieur de ST, avec une onde T aplatie, et la présence d'une onde U. Anomalie similaire de V2 à V5.

On élimina rapidement l'hypothèse d'hypokaliémie, par simple transfert de potassium de l'espace extra-cellulaire dans le secteur intra-cellulaire (paralyse périodique familiale de Westphal), car il n'y avait pas d'antécédents personnels ni familiaux, il y avait une longue période d'asthénie préparalytique, et il coexistait une hypokaliémie avec alcalose métabolique.

On retint le diagnostic d'hypokaliémie par déplétion potassique, la fuite se faisant par voie rénale (malgré la faible kaliurie, mais compte tenu de l'importance de la polyurie).

On évoqua le diagnostic d'un syndrome de Conn.

Une perfusion de CIK à 5,7 g. par litre, est instituée, les résultats étant suivis par des échantillons de sang artériel et veineux, examen des échantillons d'urine et par les E.C.G. et myogrammes.

A noter, au cours de la réparation lente, l'apparition d'une crise de tétanie, imputable à la recharge potassique massive de ce sujet en alcalose et sans hypocalcémie (la crise de tétanie céda rapidement à l'injection du gluconate de calcium).

Le lendemain, le malade ne présentait plus aucun signe objectif. Le souffle systolique disparut quelques jours plus tard.

Du point de vue biologique, malgré la rétention importante de potassium, la kaliémie s'est élevée très lentement. Dans les premières heures, la kaliémie veineuse fut supérieure à la kaliémie artérielle, montrant qu'initialement le tissu musculaire a perdu du potassium, la recharge potassique intéressant d'autres secteurs cellulaires. La recharge du muscle en potassium commença vers la 15^e heure. L'élimination urinaire de potassium fut élevée pendant

les premiers jours, malgré l'hypokaliémie. Le pH urinaire, acide au début, passa par une période d'alcalinité avant de devenir définitivement acide, à la fin de la première semaine (la période alcaline correspond à une élimination importante de bicarbonate).

A la fin de la première semaine (potassium = 160 mg. = 4 mEq), l'E.C.G. est revenu à la limite de la normale, avec un T aplati en VI et une onde U en V2 et V3.

Le malade sort de l'hôpital au mois de juin, et il rentre à Ville-Evrard pour une nouvelle cure de désintoxication, en septembre 1958, où il présente un syndrome quadriplégique qui a rétrocéde spontanément. Il fut transféré en novembre à Claude-Bernard, où de nouveaux examens ont été pratiqués.

L'étude du fonctionnement rénal montra une malformation à type de reins en fer à cheval, mais sans qu'aucun trouble des épreuves rénales puisse être décelé. L'ensemble des épreuves confirma la néphropathie par fuite de potassium, et rétrocedèrent par apport potassique, laissant toutefois des lésions tubulaires, sequelles de cette néphropathie hypokaliémique, comme le montra la biopsie rénale pratiquée au moment de la surrénalectomie.

Il fut recherché une *étiologie cortico-surrénalienne*. L'aldostéronurie était normale, tant à l'état de base qu'après ACTH, ainsi que les autres hormones surrénales. En outre, le rapport Na/K salivaire fut normal. Mais le rétropneumopéritoine montra une surrénale gauche augmentée de volume, ce qui décida l'exploration chirurgicale pour éliminer, avec certitude, l'hypothèse d'une tumeur de cette glande. Cette intervention, pratiquée par le Professeur L. Léger, se termina par l'ablation de la surrénale gauche, qui était augmentée de volume, mais qui apparut normale à l'examen histologique.

Le diagnostic étiologique, après l'élimination d'un syndrome de Conn (absence d'hyperaldostéronurie et de tumeur surrénalienne) et d'un apport massif d'hormones surrénales, s'orienta vers l'ingestion massive de réglisse. L'enquête confirma que le malade buvait 4 litres par jour d'antésite ou de coco, contenant une quantité appréciable d'extrait de réglisse. Pour en faire la preuve, on donna au malade, pendant trois jours, à boire la quantité habituelle d'antésite prove-

nant de l'hôpital Ville-Evrard. On enregistra une latence de 24 heures, après laquelle le bilan potassique est devenu négatif, et n'est revenu à la normale que 24 heures après arrêt du produit.

Une autre épreuve de deux semaines fut faite avec une antésite commerciale. Cette fois-ci le bilan potassique resta positif, mais nettement inférieur à celui d'avant le commencement de l'épreuve.

Tout ceci permettait de poser le diagnostic de quadriplégie avec hypokaliémie et alcalose métabolique secondaire à l'ingestion massive et prolongée d'extrait de réglisse.

Nous nous sommes permis de nous attarder sur ce cas, car il constitue un très bel exemple d'examens, d'enquête étiologique, et de traitement, et peut être pris pour modèle dans les hypokaliémies par ingestion de réglisse.

Le cas de DROSDOWSKI, ROBEL et SEBAOUN est important, car il est le seul à ne pas être la conséquence d'une cure de désintoxication alcoolique, mais d'absorption massive et prolongée d'une boisson à base de réglisse, au cours du travail. C'est à l'intention des médecins du travail que les auteurs ont publié cette observation.

Il s'agissait d'un malade de 27 ans, hospitalisé dans le service du Professeur Gilbert DREYFUSS, à la Pitié, pour un syndrome polyuro-polydypsiq, avec hypertension artérielle et asthénie importante, ayant débuté cinq mois auparavant.

Le malade souffrait :

— Des épisodes parétiques des membres inférieurs, avec crises d'impotence totale, de 2 à 3 jours, sur un fond d'asthénie croissante;

— D'une hypertension artérielle avec maxima variant de 16 à 19, accompagnée de céphalées importantes;

— D'une polydypsie, ingestion de 4 à 5 litres de liquide par jour;

— D'une polyurie correspondante, le réveillant la nuit;

— D'une perte de la libido avec impuissance.

A l'examen, on constata les anomalies suivantes :

- Tension artérielle 18/10;
- Signe de Chvostek, mais pas de signe de Trousseau;
- Réserve alcaline à 69 volumes;
- Hypokaliémie à 89 mg %, avec aplatissement de l'onde T à l'E.C.G.

L'aldostéronurie normale écarta un syndrome de Conn. Le diagnostic de syndrome de déplétion potassique par absorption importante de glycyrrhizine fut fait, lorsqu'on établit que le malade buvait une boisson contenant 14 % de glycyrrhizine, ce qui, compte tenu des quantités absorbées, équivalait à 2 g. de glycyrrhizine par jour.

Quelques épreuves furent pratiquées :

1° Epreuve à la posthypophyse, qui se révéla normale.

2° Epreuve de surcharge en électrolytes, sous régime constant.

a) la surcharge en sodium montra une élimination anormalement rapide et intense de la surcharge, comme dans les hypoaldostéronuries.

b) la surcharge en potassium montra qu'il n'y avait aucune résistance à la réplétion de potassium. La kaliurie s'éleva, alors que la natrémie et la natrurie baissèrent. L'aldostéronurie resta basse.

3° La contre-épreuve, par apport massif de glycyrrhizine pendant 10 jours (après retour des constantes biologiques à la normale) fut concluante. La tension artérielle s'éleva en 7 jours de 14/8 à 19/11, et la kaliémie baissa à 130 mg. A noter que le poids passa de 57 à 61 kg. Après l'épreuve, le retour à la normale se fit en 17 jours.

Au cours de cette épreuve, nous avons constaté un signe que nous n'avons pas vu dans l'observation précédente : l'élévation importante de la tension artérielle. Par contre, les paralysies ne furent pas complètes.

L'observation de GIROIRE et coll, est celle d'un pensionnaire de l'asile psychiatrique de La Roche-sur-Yonne, qui a vu s'installer

en quarante-huit heures, une quadriplégie flasque, à prédominance rhizomélisque. L'examen neurologique montra des paralysies inégales et asymétriques des quatre membres, une nuque ballante, avec impossibilité de décrocher la tête du plan du lit (signe qui obligea de prendre la précaution de placer le malade à proximité d'un appareil respiratoire). La tension artérielle était à 22/16. La P.L. était normale.

Quarante-huit heures après, des examens biologiques complets furent pratiqués, qui montrèrent une hypokaliémie importante à 110 mg (2,8 mEq) avec alcalose métabolique (pH 7,48 et R.A. 82 volumes). Les urines étaient très alcalines.

A ce moment, les paralysies avaient disparu, mais sur la base d'une hypokaliémie avec urine alcaline, un syndrome de Conn fut soupçonné. L'amélioration clinique et biologique rapide, et le taux d'aldostéronurie normale, écartèrent ce diagnostic, et l'enquête révéla qu'il s'agissait d'un potomane, buvant une quantité de coco telle qu'il ingérait environ 2 g. de glycyrrhizine par jour.

La contre-épreuve confirma le diagnostic d'hypokaliémie par ingestion exagérée d'extraits de réglisse.

Enfin, la communication récente de POILPRE et MORIN d'un cultivateur de 41 ans, entrant à l'hôpital pour une cure de désintoxication alcoolique de deux mois, est semblable aux autres. Le malade fut atteint d'une paralysie des quatre membres, à prédominance rhizomélisque, et des muscles du tronc (parésie de la musculature abdominale et des intercostaux). Aucun trouble respiratoire, ni dans la région des nerfs crâniens ne fut observé. La tension artérielle était à 22/12, et on enregistra une bradycardie à 52.

La polynévrite alcoolique écartée, on s'orienta vers le diagnostic de paralysie métabolique par dyskaliémie, confirmé par l'enquête, les examens de laboratoires (potassium à 100 mg.), l'E.C.G. et l'épreuve thérapeutique.

L'évolution des trois derniers cas décrits plus haut est calquée sur celle que nous avons pris comme type de description. Naturellement, il y a quelques différences. Par exemple, l'hypertension importante qu'on n'observa pas dans le premier cas.

Nous nous étonnons de la non-apparition d'œdèmes, qui sont les signes les plus fréquents de la mauvaise tolérance à la réglisse. Toutefois, au cours de la contre-épreuve faite dans le service du Professeur Gilbert Dreyfuss, on enregistra une prise de poids de 4 kilos en 10 jours.

Mais, par ailleurs, les signes cliniques et biologiques sont les mêmes dans les quatre observations, et sont caractéristiques de l'hypokaliémie, comme l'ont montré le Professeur Mollaret et ses collaborateurs.

1° *Les paralysies* sont caractérisées par la précession d'une longue période d'asthénie, et d'une association de signes de tétanie et de polyuropolydypsie.

- La prédominance rhizomélitique,
- L'atteinte plus marquée des extenseurs des 3^e et 4^e doigts (comme dans la main saturnine),
- Pas d'atteinte des territoires des nerfs crâniens et des muscles respiratoires,
- L'abolition des réflexes idiomusculaires des muscles paralysés,
- La sensibilité objective conservée,
- Le nystagmus (signalé aussi par DEBRÉ, au cours d'un syndrome d'alcalose métabolique avec hypokaliémie secondaire à des vomissements),
- L'électromyogramme.
 - aucune activité spontanée dans les muscles complètement paralysés.
 - tracé particulier aux paralysies hypokaliémiques pour les muscles incomplètement touchés.

2° *La tétanie* : les fourmillements sont caractéristiques des paralysies avec hyperkaliémie. Leur apparition au cours des hypokaliémies signifient la co-existence d'une alcalose (parfois d'hypocalcémie). A noter, la crise de tétanie typique au cours de la recharge. Elle est due au fait que la baisse de potassium compense

l'action tétanigène de l'alcalose, mais cette compensation disparaît si la recharge en potassium se fait plus rapidement que la réparation de l'alcalose.

Donc, les crises de tétanie, signalées par les auteurs anglo-saxons, seraient plutôt dûes à l'alcalose qu'à l'hypokaliémie.

3° *Les signes cardio-vasculaires* accompagnent les syndromes neurologiques dans les hypokaliémies :

- érethisme cardiaque;
- dicrotisme du pouls;
- tension artérielle avec hausse de la maxima, baisse importante de la minima, donc augmentation de la différentielle;
- enfin, l'E.C.G. typique des hypokaliémies.

4° *Les signes biologiques* :

- hypokaliémie;
- alcalose;
- urine acide.

5° *Les signes rénaux - néphropathie par hypokaliémie* :

- polyurie;
- élimination importante de potassium, en dépit de l'hypokaliémie;
- abaissement du coefficient de dénivellation densimétrique urinaire par l'hormone hypophysaire.

Tous ces troubles fonctionnels disparaissent, mais il peut rester définitivement des séquelles tubulaires et glomérulaires.

Le diagnostic différentiel qui ressort de l'analyse de ces auteurs se fait avec :

1° *Un syndrome de Conn* (hypéraldostéronisme primaire) dans lequel certains signes doivent obligatoirement être présents : l'hypéraldostéronurie, la tumeur surrénalienne à mettre en évidence,

éventuellement par exploration chirurgicale. A cela s'ajoute les urines alcalines.

2° *L'administration d'hormones corticosurréaliennes ou d'ACTH, qu'on peut naturellement retrouver par l'enquête.*

3° *L'hypercorticisme secondaire :*

- a) par affection organique du système nerveux, qu'on peut retrouver par l'E.C.G., pneumo-encéphalographie, analyse du L.C.R.;
- b) par agression infectieuse, le syndrome d'hypokaliémie par excès de réaction corticosurrénalienne peut être aggravé par prescription concomitante d'hormones.

TOURNILHAC apporte deux observations de ce type (une staphylococcie et une suppuration pelvienne, entraînant des hypokaliémies).

4° *Une néphropathie primitive.*

Il est important que le diagnostic soit précoce, car la thérapeutique est relativement simple. Par contre, l'absence de diagnostic, et surtout, la non-suppression de la cause, peut aboutir à des catastrophes, comme nous l'avons vu dans le cas de ROUSSAK. Heureusement, dans les cas d'absorption de coco, la suppression de la boisson a été, en quelque sorte, automatique, par déplacement du malade.

Une question qui revient régulièrement au cours de ce travail est de savoir la cause de la faible fréquence des hypokaliémies dans les hospices, où la potomanie de coco est fréquente. POILPRE et MORIN essayent de donner l'explication en l'intégrant dans une loi générale de paralysie par dyskaliémie « dans toutes les étologies, il n'y a qu'un petit nombre de cas de perturbation métabolique importante qui se complique d'accident neurologique, et qu'il n'y a pas de parallélisme entre la variation de la kaliémie et l'importance des accidents ».

On a proposé comme explication, le fait que le potassium sérique ne jouait pas le rôle essentiel, mais le déséquilibre entre le potassium plasmatique et le potassium cellulaire.

N'ayant pas de moyens d'évaluer ce dernier, nous ne pouvons être qu'incomplètement avertis du déclenchement des signes neurologiques.

On a pensé également que le taux d'autres ions jouait son rôle : calcium et magnésium notamment.

Ajoutons à tout cela la différence de la composition des échantillons de réglisse, et la théorie selon laquelle il y a des sujets qui réagissent puissamment à la glycyrrhizine, pendant que d'autres ne réagissent que faiblement, et on aura un aperçu sur les diverses explications possibles.

Pour finir, nous rappellerons que NISHIYAMA a publié en 1955 des cas de spasme carpo-pédal et de paralysie flasque. Nous les avons classés séparément, car ils sont différents des autres par le fait qu'ils apparurent pendant des traitements par la réglisse, chez des sujets ayant des tares (deux cas de paralysie périodique familiale).

L'enseignement que nous en tirons est qu'il est possible de voir des manifestations très graves apparaître au cours des traitements par la réglisse non déglycyrrhizinisée, surtout si les malades ont une certaine prédisposition.

B) RECHERCHE DU PRINCIPE RESPONSABLE DES VARIATIONS DE L'EQUILIBRE HYDROMINERAL.

Dès que les thérapeutes constatèrent les premiers effets secondaires et accidents dûs à l'ingestion du suc de réglisse, les chercheurs orientèrent leurs travaux vers l'identification du principe responsable de ces manifestations indésirables.

Ces recherches évoluèrent en trois temps :

1° Travaux effectués pour préciser les troubles biologiques qui sont à la base des manifestations secondaires, apparaissant au cours de l'ingestion de réglisse;

2° Travaux effectués pour mettre en évidence le constituant responsable de ces manifestations;

3° Applications de ces propriétés du suc de réglisse et de ses constituants dans les affections ayant pour base des variations biologiques inverses.

C'est le plan que nous adopterons pour ce sous-chapitre.

Il est évident que les travaux se sont intriqués, certains d'entre eux étudiant deux ou trois des temps énoncés ci-dessus, en même temps. D'autre part, le fait que la réglisse ou ses composants agissent dans la maladie d'Addison, par exemple, implique le type des variations électrolytiques déterminées par ces produits. Cependant, nous avons cru utile de sacrifier la chronologie à la clarté et, au risque de morceler certains travaux et même d'être obligés de nous répéter, nous essayerons de nous tenir, autant que possible, dans le cadre strict du plan que nous nous sommes imposé.

Ici, comme ailleurs, nous devons insister auparavant sur certaines non-concordances et même oppositions de résultats, qui sont dûs au manque d'homogénéité des protocoles expérimentaux : selon l'origine de la plante et le mode de préparation, on peut aboutir à des échantillons ayant des réactions très différentes, les uns des autres. Nous ajouterons à cela la grande variété de sensibilité des sujets à ce produit, à laquelle nous avons déjà fait allusion et que nous essayerons de préciser au cours de ce chapitre.

1° Mise en évidence du type de variation biologique imputable au suc de réglisse.

La nature même des effets secondaires provoqués par le suc de réglisse impliquait une influence de celui-ci sur le métabolisme hydro-électrique.

Chez l'animal, dès 1949, NELEMANS-STAMPERIUS essaya sur plusieurs espèces, de provoquer des œdèmes ou de mettre en évidence une action sur l'eau ou le chlorure de sodium. Ces essais se soldèrent par un échec complet.

Plus tard, en 1953, TAYLOR, d'Edimbourg, reprit les expériences sur les rats. Ses travaux aboutirent au même résultat. Aucune influence du suc de réglises sur le poids des rats normaux ou des rats ayant subi une surrénalectomie et une néphrectomie unilatérale. Contrairement au DOCA, même à des doses de beaucoup supérieures à celles utilisées chez l'homme, le suc de réglisse n'a aucune influence sur la prolongation du temps de survie du rat surrénalectomisé.

Pourtant, la même année, d'autres auteurs anglos-saxons, HASSAN, PALUMBO et ELMADJIAN, à Boston, étudiant chez le rat surrénalectomisé le rapport K/Na urinaire, et considérant arbitrairement un rapport dépassant 0,70 comme significatif de l'influence du produit sur ces électrolytes (le rapport chez les témoins était d'environ 0,50) constatèrent qu'un extrait de réglisse d'Espagne, à des doses supérieures à 500 milligrammes par animal (pesant 135 à 150 grammes) provoquait des élévations significatives du même ordre que le DOCA.

De même, NISHIYAMA, en 1955, obtint des hypokaliémies et des hypernatrémies chez des lapins avec des injections d'extrait de réglisse.

Chez l'homme, dès 1950, MOLHUYSEN, BORST et Coll. publièrent le premier article sur un suc de réglisse ayant une action DOCA-like.

Dans ce travail, ils envisagèrent les quatre voies par lesquelles la réglisse pouvait provoquer des œdèmes :

1° Diminution des albumines sériques au-dessous de 60 % de la normale;

2° Augmentation très importante de la perméabilité capillaire;

3° Défaillance cardiaque;

4° Rétention rénale de l'eau et du ClNa, due :

a) à une affection rénale sévère;

b) à un hyperfonctionnement de l'absorption tubulaire du ClNa et de l'eau.

Ils éliminèrent rapidement les possibilités 1° et 4° a).

Pour les autres possibilités, ils dressèrent le tableau ci-dessous :

	Hémoglobine et protéines totales	Pression veineuse	Pression artérielle (Syst.)
Augmentation de la perméabilité capillaire	↗	↘	↘
Défaillance cardiaque	↘ (Augm. secondaire) parfois	↗	↘ ou inchangée
Rétention rénale hydro-saline	↘	↗	↗

Il ne leur restait qu'à prouver cliniquement à quelle ligne de ce tableau correspondait les variations dues au suc de réglisse.

Ils étudièrent huit sujets recevant une alimentation déterminée, et chez lesquels, après avoir analysé les urines pendant plusieurs jours, ils administrèrent de l'extrait de réglisse (20 à 45 grammes par jour en huit fois).

Les résultats furent les suivants : l'eau et le chlore urinaire diminuèrent. L'hémoglobine diminua également, pendant que la pression veineuse et la pression systolique augmentèrent. Enfin, ils n'enregistrèrent aucune influence sur l'excrétion de l'urée et sur son clearance, et de même, on ne retrouva ni albumine ni autre anomalie du sédiment urinaire. Après quelques jours, les entrées et les sorties s'équilibrèrent, le malade avait gagné quelques kilos, mais aucun œdème n'apparut.

Sur le tableau ci-dessus, on voit que les variations enregistrées étaient celles correspondant à un hyperfonctionnement de la réabsorption tubulaire de l'eau et des chlorures. Etant donné que l'influence du suc de réglisse sur l'équilibre hydro-électrique ressemblait à celui déterminé par le DOCA ou l'ACTH, les auteurs comparèrent cliniquement l'effet du suc de réglisse à chacun de ces produits.

De la comparaison avec le DOCA, il résulte que l'action de 20 grammes de suc de réglisse ressemblait qualitativement et dépassait

sait quantitativement l'action de 10 milligrammes de DOCA. Les actions ainsi observées furent : rétention d'eau, sodium et chlorure, hémodilution reflétée par la baisse de l'hémoglobine et des protéines sériques, une augmentation importante de la pression systolique et une augmentation moins importante de la pression veineuse. La pression de l'ondée systolique était augmentée sans accélération du rythme cardiaque.

Enfin, l'augmentation de l'excrétion potassique provoquée par la réglisse était bien supérieure à celle provoquée par le DOCA. Les auteurs purent établir dans un cas que 450 mEq de potassium furent remplacés par le sodium. Chez un malade, la kaliémie descendit jusqu'à 3,3 mEq, sans apparition de troubles subjectifs. Au cours de cette expérimentation, l'adjonction de 10 milligrammes de DOCA à la dose de réglisse journalière, ne provoqua aucun effet supplémentaire. Les auteurs rappellent qu'avec le DOCA, on avait également vu chez des sujets ayant le cœur et les reins normaux, qu'après une certaine période de déséquilibre, un nouvel équilibre s'établissait à un autre niveau.

Quant à la comparaison avec l'ACTH, ils remarquèrent que dans un cas de maladie d'Addison, où l'ACTH était totalement inactif, le suc de réglisse le fut aussi. (Nous reprendrons plus loin ce cas.) Mais dans le rhumatisme inflammatoire, là où l'ACTH avait une action spectaculaire, le suc de réglisse resta inactif.

Par ce premier travail, les auteurs purent donc établir que :

- REVERS et les autres thérapeutes avaient raison quant aux effets secondaires du suc de réglisse;
- De plus, même lorsqu'aucune anomalie clinique n'était observée, il y avait des variations significatives des constantes biologiques;
- Les manifestations à type d'asthme cardiaque s'expliquaient par l'hypokaliémie à laquelle s'associaient une pression artérielle et veineuse importantes;
- Le suc de réglisse avait les mêmes effets qu'une dose importante de DOCA, mais ces actions se poursuivaient plus longtemps après l'arrêt du traitement, le « rebound » étant plus tardif et moins important.

Nous avons cru devoir nous étendre sur ce travail qui constitue l'étude de base de l'action DOCA-like de la réglisse.

Naturellement, il laissa ouvertes plusieurs questions : Quel était le principe actif ? Pourquoi cette importante variabilité d'action ? Y a-t-il la possibilité d'utiliser une autre voie que la voie orale ? Quel est le mode d'action ? Quel est l'effet sur les 17-céto-stéroïdes ?

D'autres chercheurs essayèrent de répondre à ces questions et de préciser ces premiers résultats.

Peu après GROEN, PELSER et coll., en traitant avec succès des addisoniens avec du suc de réglisse (à l'encontre de MOLHUYSEN qui eut un échec total dans le traitement de cette maladie), prouvaient que là non plus, il n'y avait pas de différence entre l'action de la réglisse et celle du DOCA. Nous discuterons cette discordance de résultat au cours de l'étude des applications de l'action de type minéralocorticoïde de la réglisse.

L'école anglaise, avec CARD, MITCHELL et coll., reprirent l'étude de la réglisse chez les sujets normaux. Ils conclurent dans le même sens que MOLHUYSEN, en insistant sur certains points : l'effet le plus impressionnant était l'augmentation de poids; cet effet était beaucoup plus important que pour le DOCA (un sujet avait pris 2 kg en quatre jours).

L'étude de la répartition de l'eau montra que les 2/3 de la prise de poids se faisait sur l'eau du secteur thiocyanate.

A l'encontre de MOLHUYSEN, ils n'enregistrèrent aucun effet sur l'excrétion potassique.

Ces auteurs ne purent donner non plus une explication sur le mode d'action du suc de réglisse. Ils considéraient comme la plus vraisemblable, l'hypothèse d'après laquelle ce produit exerçait son action au niveau des reins, de la même manière que les hormones cortico-surrénaliennes. Ils rappelèrent que TOMPSETT étudia l'excrétion des substances corticostérone-like au cours des traitements par la réglisse et ne constata aucune augmentation de ces substances dans l'urine.

Il nous paraît inutile de nous étendre sur d'autres études précisant les actions du suc de réglisse, car nous ne ferions que répéter ce qui a été dit plus haut. Il fut donc établi que le suc de réglisse a une influence sur l'équilibre hydro-électrolytique, identique par ses manifestations, et probablement par le mode d'action à celui des minéralo-corticoïdes.

L'essentiel est donc de voir si le principe responsable de cette action est bien identifié et s'il est possible de l'éliminer dans les produits à base de suc de réglisse, visant à traiter les affections où ses actions ne sont pas souhaitables.

2° Mise en évidence des constituants du suc de réglisse responsables des actions de type minéralocorticoïde.

C'est au cours de la première publication sur la découverte des effets DOCA-like du suc de réglisse, que MOLHUYSEN, BORST et coll., affirmaient :

- Avoir obtenu la même action avec un produit composé essentiellement de glycyrrhizine (par dissolution de la partie alcool-soluble du suc de réglisse dans l'eau et l'ammoniaque, et réprécipitation);
- Avoir obtenu chez un autre malade les mêmes actions avec du glycyrrhizate d'ammonium commercial;
- N'avoir obtenu aucune de ces actions avec la partie restée après extraction de la glycyrrhizine.

Les travaux s'orientèrent donc dans cette direction. Certains travaux furent réalisés avec des glycyrrhizates, d'autres avec l'acide glycyrrhétinique (ou glycyrrhétinique). Nous rappelons que l'acide glycyrrhizique, par hydrolyse, donne une molécule d'acide glycyrrhétinique et deux molécules d'acide uronique.

TRAVAUX AVEC LA GLYCYRRHIZINE.

Chez l'animal.

Chez le rat, surrénalectomisé, les expérimentations au College Massachussetts de Boston montrèrent que les rapports K/Na urinaire variaient de manière significative avec la glycyrrhizine.

Chez le lapin normal et surrénalectomisé, NISHIYAMA obtint des hypokaliémies et hypernatrémies par injection de glycyrrhizine. Toutefois, l'effet était supérieur chez le lapin intact. Par ailleurs, l'effet de la glycyrrhizine (ainsi que celui du DOCA) sur la kaliémie se révéla nulle lorsque le lapin était néphrectomisé.

Chez l'homme.

Après les remarques de MOLHUYSEN, les preuves de la responsabilité de la glycyrrhizine furent faites.

Dans la maladie d'Addison, GROEN, PELSER et coll. montrèrent que le glycyrrhizate d'ammonium était capable de remplacer le DOCA pour s'opposer aux troubles engendrés par cette maladie. L'action de la glycyrrhizine se montra plus rapide que celle du suc de réglisse. Ils déduirent que la glycyrrhizine était le principe actif, donnant au suc de réglisse ses actions thérapeutiques dans la maladie d'Addison. A noter que GROEN insista sur le fait que le produit qu'il utilisait n'était pas pur.

Une expérimentation clinique complète sur la glycyrrhizine fut présentée par LOUIS et CONN à la Séance annuelle de la Société de Recherches Cliniques de Chicago. Il résultait de l'observation de onze sujets que la glycyrrhizine provoquait :

- Une rétention importante d'eau, sodium et chlorure.
- Une légère augmentation de l'excrétion urinaire de potassium.
- Une inhibition légère de la production d'ACTH (cette action déduite du fait de la diminution de l'excrétion des 17-céto-stéroïdes est contraire à l'observation de NISHIYAMA, chez le lapin, où cette excrétion de corticoïdes endogènes se révéla augmentée. Nous devons rappeler ici les travaux de HUDSON et MITTELMAN chez des cancéreux surrénalectomisés qui concluaient dans le sens d'une non-augmentation de l'excrétion des 17-céto-stéroïdes par la glycyrrhizine. (Au cours de la même expérimentation, ils confirmèrent le fait que l'excrétion des 17-céto-stéroïdes était parallèle à l'absorption de cortisone.)

- Une diminution de la concentration du sodium et du chlore dans la sueur.
- Une inhibition de la libération de l'hormone mélanotrope par l'hypophyse.
- Un effet nul sur le métabolisme organique (le taux des protéines, les hydrates de carbone, l'acide urique, la créatinine, les éosinophiles circulants ne sont pas influencés par l'administration de glycyrrhizine).

Malheureusement, eux non plus ne purent donner aucune indication précise sur le mode d'action de la glycyrrhizine.

TRAVAUX AVEC L'ACIDE GLYCYRRHÉTIQUE.

Chez l'animal.

Comme avec le suc de réglisse, CARD, MITCHELL et coll. constatèrent que l'acide glycyrrhétic administré par voie orale ou parentérale n'avait aucune influence sur le poids des rats normaux ou surrénalectomisés. De même, chez les cobayes, l'action était nulle pour des doses 10 fois plus importantes que celles utilisées chez l'homme. Contrairement au DOCA, l'acide glycyrrhétic n'augmente pas le temps de survie des rats surrénalectomisés.

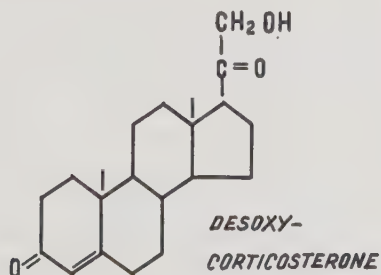
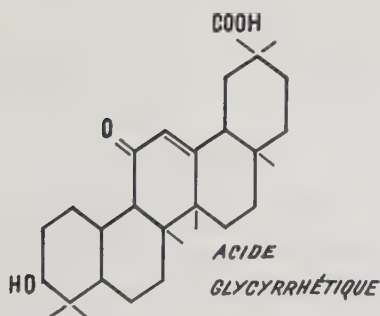
Au cours de leurs expériences sur l'influence de la réglisse, de la glycyrrhizine et de l'acide glycyrrhétic sur l'élimination urinaire du potassium et du sodium, par l'étude du rapport K/Na, HASSAN et ELMADJIAN observèrent avec l'acide glycyrrhétic un fait curieux : le rapport décroissait avec l'augmentation des doses, tout en restant autour de la valeur obtenue chez les rats témoins, et ne dépassait jamais les chiffres établis par les auteurs comme étant significatifs. On pourra conclure que l'action de l'acide glycyrrhétic sur le métabolisme de ces électrolytes est nul. Or, de l'étude des taux urinaires du sodium et du potassium, il résultait qu'il y avait une rétention de potassium supérieure même à celle de sodium. Tout en affirmant que le rat n'était probablement pas l'animal idéal pour la détermination de l'action biologique de la réglisse et ses constituants, les auteurs conclurent que le suc de réglisse et la glycyrrhizine suivaient parfaitement le mode d'action du DOCA, pendant que

l'acide glycyrrhétique s'opposait par la rétention du sodium. C'est la seule expérimentation que nous avons trouvée dans la littérature où cette remarque fut faite.

Une étude très importante fut réalisée par GALAL, sur des rats intacts, sur des rats surrénalectomisés, sur des rats auxquels on a créé un diabète insipide, et sur des chiens. Il obtint une rétention d'eau importante, mais aucune action sur l'équilibre électrolytique. L'effet antidiurétique de l'acide glycyrrhétique est dû, selon GALAL, à la stimulation de la réabsorption tubulaire de l'eau, associée, lorsque ce produit est administré par voie orale, à une importante rétention d'eau à l'intérieur du tube digestif. Par ailleurs, il n'obtint aucune augmentation de survie des rats surrénalectomisés. Il conclut donc que le mode d'action de l'acide glycyrrhétique est différent de celui du DOCA.

Chez l'homme.

Lors du premier traitement de la maladie d'Addison par la glycyrrhizine, GROEN, PELSER et coll. remarquèrent la ressemblance de la formule triterpénique de l'acide glycyrrhétique et du noyau cyclo-pentano-phénantrénique des hormones minéralo-corticoïdes.



Notons ici que KATWIJK et HUIS IN'T VELD essayèrent de suivre le métabolisme de l'acide glycyrrhétique chez l'homme, mais ne purent ni retrouver des traces dans l'urine, ni détecter les catabolites.

CARD, étudiant l'activité de cet acide chez l'homme normal, montra qu'il avait une action hydro et sodo-rétentrice, mais pas

d'influence sur le métabolisme du potassium. Nous verrons plus loin que ce même auteur constata que l'acide glycyrrhétique était capable de s'opposer à tous les désordres métaboliques de l'addisonien. A noter que, selon lui, l'acide glycyrrhétique administré tel quel, a une action supérieure à une dose de réglisse, dans laquelle il se trouverait dans la même quantité.

En France, DELBARRE confirma que l'acide glycyrrhétique n'avait aucune propriété du type cortisonique, ne provoque pas d'éosinopénie, n'a pas chez l'animal un effet anti-inflammatoire, et ne réduit ni la douleur, ni l'impotence, ni la vitesse de sédimentation dans le rhumatisme inflammatoire, mais il exerce un puissant effet sur l'eau et les électrolytes. Il observa, avec des doses de 250 à 375 mg d'acide glycyrrhétique par jour, des prises de poids de quelques kilos.

Les différents travaux, tout en soulignant certaines particularités, confirmèrent que l'acide glycyrrhétique était en dernière instance la partie responsable des actions du suc de réglisse sur l'équilibre hydro-minéral.

Les essais d'utiliser le suc de réglisse, la glycyrrhizine, ou l'acide glycyrrhétique, se dirigèrent principalement vers la maladie d'Addison, la maladie de Simmond's et les sujets ayant subi des surrénalectomies. Par ailleurs, on administra ces produits dans un cas de maladie de Cushing, chez des fillettes ayant une hyperplasie congénitale des glandes surrénales, et on envisagea la possibilité d'utiliser ces produits dans d'autres domaines.

3° Divers essais thérapeutiques avec la réglisse et ses constituants.

C'est principalement dans le traitement de la maladie d'Addison que l'utilisation de ces produits fut tentée.

Il est intéressant de noter que le premier essai de MOLHUYSEN, BORST et coll. se solda par un échec complet. De la même manière que l'ACTH, et contrairement au DOCA, le suc de réglisse n'améliora aucun des troubles de l'addisonien traité. Les auteurs devaient conclure que le suc de réglisse agissait par l'intermédiaire des glandes surrénales, comme l'ACTH. Mais, le manque d'effet du suc de

réglisse dans les rhumatismes inflammatoires, là où l'action de l'ACTH se révéla spectaculaire, s'inscrit en faux contre cette hypothèse.

Cette publication ne découragea pas GROEN, PELSER et coll., qui, peu après, essayèrent eux aussi la glycyrrhizine et le suc de réglisse dans le traitement de la maladie d'Addison, avec d'excellents résultats. Leur première observation, qui s'étala sur plus de 3 mois, aboutit à la conclusion que la réglisse et ses dérivés pouvaient remplacer parfaitement le DOCA dans le traitement de cette maladie et que l'effet thérapeutique était supérieur, du moins subjectivement.

Deux autres observations, du même auteur, confirmèrent ces résultats, et dans un cas, il put établir que 3,3 g de glycyrrhizate d'ammonium correspondait à 2,5 mg de DOCA. Au cours d'un de ces traitements, ils observèrent les mêmes signes de surdosage qu'avec le DOCA.

Ensuite, CARD publia un cas de maladie d'Addison traité par l'acide glycyrrhétique, qui se montra lui aussi capable de corriger les troubles des addisoniens.

BORST, MOLHUYSEN et coll. se décidèrent de reprendre les expérimentations qui avaient abouti trois ans auparavant à un échec. Ils traitèrent trois addisoniens. Le malade qui n'avait pas été amélioré en 1950 par le suc de réglisse, ne tira aucun profit, ni du suc de réglisse, ni de l'acide glycyrrhétique, mais l'adjonction de cortisone à l'un et l'autre de ces produits donna une réponse particulièrement importante dans le sens de la correction des troubles métaboliques de cet addisonien. On put même diminuer les doses de cortisone à des taux inhabituellement bas, l'effet du suc de réglisse se maintenant. Traité ainsi pendant un an avec le suc de réglisse associé à une dose minime de cortisone, le malade déclara se sentir mieux qu'au cours du traitement par le DOCA.

Leur deuxième cas fut aussi curieux. Il s'agissait d'une maladie d'Addison très récente. L'administration du suc de réglisse, associé d'emblée à une faible dose de cortisone, équilibra parfaitement le métabolisme hydro-électrolytique de ce malade. Lors des essais, il s'avéra même possible de maintenir l'équilibre, uniquement avec le suc de réglisse, comme dans les observations des autres auteurs men-

tionnés ci-dessus. En sortant donc de l'hôpital, le malade continua un traitement ambulatoire, uniquement avec le suc de réglisse. Pendant un certain temps, il se sentit très bien, mais à un moment donné, son état commença à se détériorer, et il fut ramené à l'hôpital dans un état de choc, dû manifestement à l'insuffisance surrénalienne. A partir de ce moment, le suc de réglisse seul ne fut plus capable d'équilibrer ce malade, l'association avec une dose faible de cortisone se révéla nécessaire et suffisante. A noter que l'association de l'ACTH à la réglisse, à la place de la cortisone, dans les deux observations de BORST, ne donna aucun résultat, prouvant qu'il n'y avait plus de tissu surrénalien actif (la libération de glyco-corticoïdes endogènes aurait certainement potentialisé le suc de réglisse de la même manière que la cortisone exogène).

Un troisième cas montra également la potentialisation du suc de réglisse par la cortisone, mais de manière plus faible. L'entretien de l'équilibre hydro-électrolytique de cette malade nécessita 15 g de suc de réglisse et 5 mg de cortisone par jour.

De ces trois observations, les auteurs conclurent que le suc de réglisse suffisait à équilibrer les addisoniens, lorsqu'il restait encore du tissu surrénalien actif, d'où une certaine production de glyco-corticoïdes endogènes capables de potentialiser le suc de réglisse. Ce serait la première période de la deuxième observation décrite par eux. Par contre, le suc de réglisse seul, sans présence de glycocorticoïdes endogènes ou exogènes, était incapable d'équilibrer les addisoniens.

Ils posèrent également le problème des sujets réagissant énergiquement, comme le premier et le deuxième malade, et ceux réagissant faiblement, comme le troisième malade, à l'administration du suc de réglisse.

En rappelant les travaux de PELSER, qui avait pu traiter des addisoniens avec la réglisse ou ses constituants, pendant des périodes allant de un an à deux ans et demi, Rowland J. CALVERT publia l'observation d'un malade traité très longtemps avec la réglisse. Au cours de ce traitement, il avait fait des études expérimentales très importantes. Il prit, comme valeur de référence de l'activité du produit, la moyenne journalière de la tension artérielle, prise toutes les

quatre heures. Cette valeur lui parut plus fidèle que le poids corporel par exemple. Son étude expérimentale fut divisée en six périodes, d'une durée d'une ou plusieurs semaines :

- a) Période de contrôle;
- b) Période où le suc de réglisse fut administré seul;
- c) Période où des doses importantes de sel furent administrées, sans aucun produit médicamenteux;
- d) Période où le DOCA fut administré seul;
- e) Période où le suc de réglisse fut administré en association avec des doses importantes de sel;
- f) Période de contrôle.

A noter que la période e) dût être interrompue au bout de deux semaines, à cause de signes prémonitoires d'œdème pulmonaire, avec augmentation du diamètre transversal du cœur et œdème des chevilles.

A côté du fait que le suc de réglisse était aussi capable que le DOCA d'équilibrer les addisoniens, il souligna d'autres faits importants :

1° Que le suc de réglisse avait un effet se prolongeant pendant une semaine à dix jours après le traitement.

2° L'apparition d'une sensibilisation progressive au suc de réglisse (des doses de 60 g au début du traitement purent être réduites à 30 g au bout de cinq mois, et à 3 g au bout de dix-neuf mois). Il insista également sur le fait que cette dose devait être exactement ajustée : 2,5 g faisait tomber la tension de ce malade à 11/7 et 3,5 g l'élevait à 15/9.

Ce cas paraît s'inscrire contre ceux de BORST, affirmant que l'association de cortisone était nécessaire, mais CALVERT affirma aussi avoir eu un malade qui n'était équilibré que par l'association réglisse-cortisone, et PELSER décrit aussi des cas d'association obligatoire ou non avec la cortisone. Dans un de ces cas, malgré le fait que la réglisse seule équilibrait les échanges électrolytiques du malade, la cortisone se révéla capable de potentialiser ses effets.

DELBARRE, en France, a publié un traitement de maladie d'Addison, par l'acide glycyrrhétique seul. Mais ce malade réagissait aux perfusions d'ACTH.

D'autres auteurs (PARISH) eurent aussi des succès et des échecs avec le traitement des maladies d'Addison par le suc de réglisse seul.

Il n'en ressort pas moins une conclusion pratique : chez tous les addisoniens où le DOCA s'avère indispensable (l'hydrocortisone seule ayant des propriétés sodo-rétentrices insuffisantes) on pourrait utiliser le suc de réglisse ou ses composants, substituant ainsi la voie orale plus commode et plus agréable, à la voie parentérale.

Quant aux autres applications du suc de réglisse :

— Un cas de traitement d'une maladie de Simmond's-Sheehan fut publié également par BORST. Il s'avéra que le suc de réglisse seul, à la dose de 15 g, était supérieur à l'ACTH, à la dose de 2 mg, quatre fois par jour.

— Des cas de cancéreux, ayant subi une surrénalectomie bilatérale, furent publiés par HUDSON et MITTELMAN. Un premier travail établissait que l'excrétion des 17-céto-stéroïdes chez ces malades, maintenus uniquement avec la glycyrrhizine, était négligeable. Par une deuxième expérimentation chez trois malades, ayant subi des surrénalectomies bilatérales pour des cancers du rein, du testicule et du sein, ces mêmes auteurs purent établir que : la glycyrrhizine seule n'était pas suffisante pour équilibrer les malades privés de leurs surrénales, mais l'association de doses très faibles de cortisone à la glycyrrhizine s'avéra excellente pour obtenir un tel équilibre.

— Rappelons que LOUIS et CONN démontrèrent que l'administration de glycyrrhizine était capable de diminuer l'élimination des 17-céto-stéroïdes, et la sécrétion d'ACTH dans une maladie de Cushing et dans deux cas d'hyperplasie surrénalienne congénitale, et aussi de diminuer la sécrétion d'hormone mélanotrope chez un autre malade.

— Des essais d'utilisation de l'acide glycyrrhétique dans des maigres constitutionnelles furent publiés par DELBARRE, et dans la thèse de M^{lle} HELLER. Ils conclurent que la prise de poids était due à la rétention de l'eau et que le bénéfice se perdait en grande partie après l'arrêt du traitement. Ils attirèrent l'attention sur la contre-indication de ce traitement chez les hypertendus.

— Ces mêmes auteurs entrevoyaient la possibilité de l'utilisation de l'acide glycyrrhétique dans les « syndromes s'accompagnant de pertes électrolytiques importantes, vomissements fréquents, diarrhées profuses, choc et collapsus, dont l'origine peut être médicale, chirurgicale ou obstétricales ».

— Pour être complet, rappelons les essais d'utilisation de l'acide glycyrrhétique en dermatologie. Pour ADAMSON et TILLMAN, cet acide est efficace dans les dermatoses eczémateuses. Mais DONALDSON affirma avoir eu, dans des cas similaires, les mêmes résultats avec un placebo qu'avec l'acide glycyrrhétique. Enfin, de leurs expérimentation en dermatologie, CHARPY et CASTELAIN déduirent que l'acide glycyrrhétique avait une action comparable à celle de l'hydrocortisone, parfois supérieure, comme ils l'ont remarqué dans deux cas d'intolérance à ce produit.

Ainsi, par voie externe, l'acide glycyrrhétique aurait une action anti-inflammatoire.

— Nous pouvons rapprocher de celle-là les affirmations de LECLERC, en 1932, sur l'efficacité de la réglisse, par voie externe, sous forme d'infusion ou de décoction, dans des glossites (surtout staphylococciques) et dans les affections inflammatoires de l'appareil visuel, comme les conjonctivites et les blépharites.

*
**

Au terme de cette étude, en vue de préciser l'influence du suc de réglisse et de ses constituants, sur l'équilibre hydro-minéral, de rechercher le principe responsable de ses actions et d'étudier les possibilités de son utilisation, quelques conclusions paraissent s'imposer :

Il n'y a aucun doute que le suc de réglisse a une action du même type que les hormones minéralo-corticoïdes, et que cette action est imputable à la glycyrrhizine et à l'acide glycyrrhétique qui résulte de son hydrolyse. L'un et l'autre de ses composants peuvent produire des variations des constantes biologiques du même type que le DOCA. Tant le suc de réglisse que ses constituants peuvent remplacer le DOCA dans le traitement de la maladie d'Addison, parfois seuls, parfois avec l'adjonction d'une faible dose de cortisone.

Certaines particularités de la réglisse peuvent être discutées. La question posée déjà par MOLHUYSEN était celle de la différence de la réaction des malades aux mêmes doses de suc de réglisse. Il se demandait si cette réponse variable était due à la différence dans la destruction du principe actif par les suc digestifs, à une différence d'absorption ou à une différence de sensibilité à ce produit. Depuis, les divers auteurs constatèrent les mêmes différences de réactions individuelles.

Nous ne reviendrons pas sur la différence de composition des produits, suivant l'origine et la préparation, qui est certainement importante, mais qui ne paraît pas pouvoir tout expliquer.

La discordance des résultats chez les addisoniens et la nécessité d'y associer la cortisone obligea BORST à envisager trois possibilités :

a) Le suc de réglisse n'a aucune influence sur l'équilibre hydro-électrolytique, mais réduit le taux de destruction des glyco-corticoïdes

b) Le suc de réglisse potentialise l'effet des glyco-corticoïdes sur le métabolisme minéral.

c) Le suc de réglisse est actif sur l'équilibre hydro-minéral, seulement en présence des glyco-corticoïdes.

Les résultats expérimentaux lui firent écarter les deux premières hypothèses. BORST s'arrêta à la troisième hypothèse. Nous avons vu qu'un de ses malades était équilibré encore par la réglisse seule, au début de sa maladie, mais ne réagit plus par la suite.

Une deuxième question soulevée aurait pu trouver la réponse, si cette hypothèse s'avérait exacte : celle de la sensibilisation à la réglisse, chez certains addisoniens, chez lesquels on pouvait réduire les doses d'une manière impressionnante, comme l'avait remarqué Rowland CALVERT, ainsi que PELSER. Il y aurait chez ces malades une régénération des tissus surrénaliens restants et une libération toujours croissante de glyco-corticoïdes. Mais tant CALVERT que PELSER n'eurent aucune évidence de cette régénération et infirmèrent cette théorie.

Notons que pour HART et LEONARD, la potentialisation ne s'exerce que dans un seul sens. La cortisone semble favoriser l'action de l'acide glycyrrhétique, mais l'inverse est improbable.

Pour DELBARRE, son observation de traitement d'une maladie d'Addison par l'acide glycyrrhétique seul, était particulière, car il s'agissait d'un cas de carence corticotrope élective (rappelons que son malade réagissait à l'ACTH). Il persistait une sécrétion de glycocorticoïdes, faible, mais suffisante pour potentialiser l'action du glycyrrhinate.

Même si on trouvait là une explication pour les addisoniens, les conclusions ne pourraient pas être transposées chez l'homme normal.

Une hypothèse, du moins commode, qui expliquerait cette différence de sensibilité, est celle de BORST : les sujets réagissant faiblement, se différencient de ceux réagissant énergiquement, à cause de la différence de puissance de leur mécanisme homéostatique.

Nous voyons que cette différence de sensibilité et la possibilité de sensibilisation au suc de réglisse n'ont pas encore trouvé des solutions parfaitement satisfaisantes. Mais, leur existence entraîne des conséquences pratiques évidentes ou prévisibles.

- S'il est évident qu'à cause de la différence de sensibilité, un sujet sur cinq développe des œdèmes ou autres troubles par ingestion du suc de réglisse;
- Il est du moins prévisible qu'au cours des traitements gastro-entérologiques de longue durée, par la réglisse, même chez les sujets peu sensibles à ce produit qui, au début, n'accusaient pas d'effets secondaires, la sensibilisation progressive peut entraîner l'apparition de troubles mineurs ou majeurs.

De là, l'idée de la possibilité d'utilisation en thérapeutique d'une réglisse de laquelle la glycyrrhizine serait éliminée, pour supprimer les risques de variations hydro-électrolytiques.

Nous aborderons maintenant l'expérimentation clinique d'un tel produit.

C) ETUDE CLINIQUE DE L'ACTION DU SUC DE REGLISSE DEGLYCYRRHIZINISE VIS-A-VIS DE L'EQUILIBRE ELEC- TROLYTIQUE.

Cette étude, effectuée dans le service de M. VARAY, à l'Hôpital Beaujon, avait pour but d'établir si un suc de réglisse déglycyrrhizinisé était capable d'exercer, aux doses utilisées en thérapeutique gastro-entérologique, une influence sur l'équilibre électrolytique.

Il n'était certainement pas question de vérifier si la glycyrrhizine influençait cet équilibre, car ceci a été prouvé de façon rigoureuse par plusieurs auteurs; mais d'établir si dans le suc de réglisse il n'y avait pas, à côté de la glycyrrhizine, un autre corps capable de créer un mouvement appréciable dans la sphère de l'eau et des électrolytes.

Le produit utilisé au cours de cette étude était un suc de réglisse, déglycyrrhizinisé par la méthode hollandaise, auquel s'ajoutaient plusieurs poudres inertes. La composition exacte de ce produit était la suivante :

Suc de réglisse déglycyrrhizinisé	0,38 gr.
Nitrate basique de bismuth	0,10 gr.
Hydroxyde d'aluminium colloïdal	0,10 gr.
Carbonate de magnésium	0,20 gr.
Carbonate monosodique	0,10 gr.
Rhizome d'acore vrai	0,03 gr.
Ecorce de bourdaine	0,03 gr.
Excipient	Q.S.P. 1,05 gr.

Naturellement, aucun des corps rentrant dans la composition de ce produit, à côté du suc de réglisse, n'était capable d'influencer l'équilibre hydro-électrolytique.

La technique d'étude fut la suivante : chez douze malades, on étudia :

- 1° L'ionogramme (sodium, potassium, chlore, réserve alcaline);
- 2° Les protides totaux;
- 3° L'électrocardiogramme;
- 4° La natrurie et la kaliurie,

avant, pendant et après l'ingestion d'une dose égale à celle utilisée en thérapeutique digestive (6 tablettes du produit décrit ci-dessus, correspondant à 2,28 gr. de suc de réglisse déglycyrrhizinisé par jour).

OBSERVATION N° 3 : Mme OM...

Janvier			25	26	27	28	29			
URINE	C C gr/24 H	VOL	500	400	200					
		Na	0,57	0,98	0,74					
		K	1,07	0,55	0,23					
SANG	m Eq Vol. % gr ‰	Na	hémolyse				137			
		K	»				4,4			
		Cl	»				95			
		R.A.	»				64			
		Prot..								

OBSERVATION N° 4 : Mme MAU...

Janvier			25	26	27	28	29			
URINE	C C gr/24 H	VOL	250	650	1000	200				
		Na	0,55	3,75	4,14	0,74				
		K	0,58	0,75	1,32	0,31				
SANG	m Eq Vol. % gr ‰	Na	140				140			
		K	4,8				4,8			
		Cl	99				97			
		R.A.	60				56			
		Prot.								

OBSERVATION N° 7 : Mme BEN...

Avril			17	18	19	20	21	22	23	24
URINE	C C gr/24 H	VOL	500	680	900	900	600	1400	900	1200
		Na	0,4	1,3	1,7	1,5	0,85	2,76	2,3	2,0
		K	1,0	0,79	1,3	1,17	0,73			
SANG	m Eq	Na	140					140		
		K	3,8					3,8		
		Cl	97					101		
	Vol. %	R.A.	63					55		
	gr %	Prot..	70					71		

OBSERVATION N° 8 : Mme BOU...

Avril			17	18	19	20	21	22	23	24
URINE	C C gr/24 H	VOL	100	1500	1500	2000	1900	1900	1800	1500
		Na	0,90	1,25	2,30	1,90	1,50	3,0	3,0	2,8
		K	1,2	1,09	0,90	1,25	1,16	2,0	2,1	1,6
SANG	m Eq	Na	145					147		
		K	3,9					4		
		Cl	106					110		
	Vol. %	R.A.	56					50		
	gr %	Prot.	75					75		

OBSERVATION N° 9 : Mme MAR...

			Mars	15	16	17	18	19	20	21	
URINE	C C gr/24 H	VOL		1000	1000	1200	1200	1000	1000	1500	
		Na		1,10	3,60	3,45	3,80	3,20	2,30	3,90	
		K		1,26	1,30	1,23	1,60	1,10	1,80	2,10	
SANG	m Eq	Na		140					143		
		K		4,8					4,1		
		Cl		98					100		
	Vol. %	R.A.		66					66		
	gr ‰	Prot..		65					68		

OBSERVATION N° 10 : Mme GEN...

			Mars	11	12	13	14	15	16	17	
URINE	C C gr/24 H	VOL		300	400	600	800	800	900	800	
		Na		0,46	0,70	0,76	1,70	1,40	1,90	1,20	
		K		0,20	0,15	1,10	0,40	0,50	0,50	1,50	
SANG	m Eq	Na		143					143		
		K		4					3,4		
		Cl		102					102		
	Vol. %	R.A.		64					60		
	gr ‰	Prot.		65					65		

OBSERVATION N° 11 : Mme BIS...

Novembre			4	7	8	9	13	14		
URINE	C C gr/24 H	VOL	1500	1150	1650	1200	1500	1800		
		Na	4,1	2,7	3	1,3	2	3,6		
		K	1,56	2,70	1,90	1,60	1,67	2,20		
SANG	m Eq	Na	142				145			
		K	4,8				4,9			
		Cl	104				105			
	Vol. %	R.A.	72				50			
	gr ‰	Prot..	48				65			

OBSERVATION N° 12 : Mme CHA...

Décembre			16	18	19	20	21	22	23	
URINE	C C gr/24 H	VOL	1000	1400	1400	900	900	500		
		Na								
		K	0,6		1,3	0,7	0,8	0,27		
SANG	m Eq	Na	138						133	
		K	4,2						5,1	
		Cl	100						103	
	Vol. %	R.A.	52						45	
	gr ‰	Prot.	78						75	

En résumé :

La kaliémie au cours de 11 déterminations (dans un cas elle n'a pas pu être dosée avant la période d'administration du produit) :

S'est abaissée dans deux cas (n° 9 et 10);

S'est maintenue dans cinq cas (n° 4, 6, 7, 8, 11);

S'est élevée dans quatre cas (n° 1, 2, 5, 12).

Il est déjà facile de remarquer que les variations se sont faites dans les deux sens, avec un maximum de cas inchangés. De même, on peut remarquer qu'il y a eu plus de variation dans le sens positif que dans le sens négatif; or, habituellement, les accidents dûs à la réglisse sont des accidents par hypokaliémie. La variation la plus importante s'est faite dans le sens positif; elle ramenait à 5,1 mEq une kaliémie auparavant un peu basse (4,2 mEq). En réalité, ce ne sont que des variations autour des taux physiologiques.

La natrémie :

S'est abaissée dans quatre cas (n° 1, 2, 5, 12);

S'est maintenue dans trois cas (n° 4, 7, 10);

S'est élevée dans quatre cas (n° 6, 8, 9, 11).

Les mêmes remarques que dans l'étude du potassium sanguin peuvent être faites : il y a autant de variations positives que négatives, variations d'ailleurs peu significatives.

La réserve alcaline a été la seule à varier de manière plus importante dans un sens : celui de la baisse. En effet, elle s'est abaissée dans huit cas (n° 1, 4, 6, 7, 8, 10, 11, 12) contre un cas inchangé (n° 9) et deux élévations (n° 2 et 5). Nous n'avons trouvé aucune explication satisfaisante à cette constatation expérimentale. Toutefois, la baisse de la réserve alcaline a été peu importante, sauf dans un cas (n° 11) où elle était anormalement élevée au départ (72 volumes).

Enfin, les variations de la chlorémie, de la protidémie, de la naturie et de la kaliurie ont été peu appréciables.

Les électrocardiogrammes pratiqués confirmaient qu'aucune variation des électrolytes capables d'influencer l'activité électrique

du muscle cardiaque ne s'est produite au cours de cette expérimentation clinique. En particulier, en ce qui concerne le potassium, les ondes T ont gardé la même amplitude.

Les conclusions de cette étude nous paraissent se détacher facilement :

1° Le suc de réglisse déglycyrrhizinisé ne peut pas entraîner des mouvements électrolytiques comparables à ceux enregistrés au cours des expérimentations avec du suc de réglisse complet;

2° A la lumière de cette étude, il paraît peu vraisemblable que les résines rentrant dans la composition du suc de réglisse puissent exercer un effet du même type que les résines échangeuses d'ions, et influencer par cette action l'équilibre électrolytique.

3° Enfin, les variations restant dans les limites physiologiques, il apparaît inutile de pratiquer des contrôles des électrolytes, même au cours des traitements gastro-entérologiques de longue durée.

*
* *

TROISIEME PARTIE

EXAMEN COMPARATIF DES PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES ET THERAPEUTIQUES DE L'EXTRAIT DE REGLISSE, DU SUC DE REGLISSE DEGLYCYRRHIZINISE ET DES DERIVES FLAVONIQUES DU SUC DE REGLISSE

Au terme du chapitre précédent, il nous paraît démontré que la glycyrrhizine est le constituant responsable, à lui seul, des actions du suc de réglisse sur l'équilibre hydro-électrolytique, avec toutes les conséquences positives (action thérapeutique en endocrinologie), et négatives (effets secondaires dangereux en gastro-entérologie).

Au cours de ce dernier chapitre, nous nous proposons d'étudier les actions positives du suc de réglisse en gastro-entérologie, et de trouver l'agent responsable de ces actions.

Pour cela, nous allons décrire et comparer les études pharmacologiques les plus complètes, traitant des propriétés antispasmodiques, antihistaminiques, etc., du suc de réglisse et de ses extraits. C'est par cette étude comparative que nous comptons démontrer que ce n'est pas la glycyrrhizine, mais les dérivés flavoniques du suc de réglisse qui jouent le rôle principal en thérapeutique digestive.

Nous rappellerons ainsi :

- Les principaux résultats des travaux avec le suc de réglisse complet, de NELEMANS-STAMPERIUS en Hollande, suivis par ceux de VINCENT, en France;
- Les travaux effectués avec les dérivés flavoniques du suc de réglisse, par M^{me} POINTET-GUILLOT, à Paris;
- Les travaux, avec du suc de réglisse déglycyrrhizinisé, effectués par le Professeur agrégé LAMARCHE, à Nancy.

1. — PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES ET THERAPEUTIQUES DU SUC DE REGLISSE ENTIER.

A) Travaux de Nelemans-Stamperius.

A la suite des publications de REVERS des vertus thérapeutiques de la réglisse, NELEMANS-STAMPERIUS décida de consacrer sa thèse de doctorat à la Faculté de Médecine d'Utrecht, à l'étude des propriétés pharmacologiques du jus de réglisse.

Ses travaux, qui avaient pour but de déterminer les actions du suc de réglisse en thérapeutique digestive, constituent le travail de base auquel se réfèrent tous les auteurs qui traitent de la réglisse. La seule étude orientée dans le même sens qui lui précéda, à notre connaissance, est celle de BUSQUET. Mais l'étude de NELEMANS-STAMPERIUS est autrement plus complète : l'action antispasmodique, l'action sur la tension artérielle et l'action anti-ulcéreuse furent étudiées successivement. Ses résultats furent les suivants :

a) ACTION ANTISPASMODIQUE :

1° *Sur l'intestin isolé* (intestin grêle de cobaye et lapin, et partie supérieure du duodénum de rat).

Le suc de réglisse se montra capable de diminuer le tonus et la mobilité spontanée de l'intestin, lorsqu'il fut ajouté au liquide de Tyrode dans lequel baignait l'intestin.

Il se montra également capable de faire disparaître les contractions provoquées par l'histamine, l'acétylcholine ou le chlorure de baryum, et de s'opposer à l'apparition de ces contractions, lorsqu'il était introduit avant la substance spasmodogène.

2° *Sur l'utérus isolé* (de rates et de cobayes).

De la même manière que pour l'intestin, les expériences avec les trompes d'utérus fécondes et non-fécondes, montrèrent que le suc de réglisse était capable de diminuer et faire disparaître la mobilité spontanée et les contractions provoquées.

3° *Sur l'estomac isolé* (de grenouilles).

Les mêmes résultats furent obtenus (le liquide de Ringer remplaçant le liquide de Tyrode).

4° *Sur l'intestin in vivo*.

Arrêt des contractions du gros intestin du chat et de l'intestin grêle du lapin, que ces contractions soient naturelles ou provoquées par des produits pharmaceutiques.

b) ACTION SUR LA TENSION ARTÉRIELLE (chez le chat décapité) :

Le suc de réglisse provoque une baisse de la tension artérielle qui n'est pas proportionnelle avec les quantités administrées. A noter que la section du vague ne modifie pas le résultat de cette expérience.

c) ACTION SUR LES ULCÈRES GASTRIQUES EXPERIMENTAUX :

1° *Ulcères provoqués par l'histamine*

Protection totale pour certains cobayes, nette diminution du nombre et de l'importance des lésions chez les autres par rapport au lot témoin.

2° *Ulcères par ligature du pylore chez le rat :*

Mêmes constatations que ci-dessus.

Enfin, d'autres actions furent étudiées par cet auteur, mais les résultats apparurent moins concluants; il en fut ainsi de l'action sur la pupille du lapin, sur les bronches et sur les vaisseaux sanguins. Le suc de réglisse ne montra aucune vertu anesthésique.

Cette étude était suivie par un essai d'isolement des principes actifs qui échoua et d'une discussion cherchant l'explication de l'action favorable du suc de réglisse sur les ulcères gastriques : l'hypothèse d'après laquelle l'action antispasmodique serait l'élément

essentiel, est retenue par l'auteur. (Mais il faut rappeler ici que NELEMANS-STAMPERIUS affirma qu'il n'y avait aucun rapport entre la teneur en glycyrrhizine et l'action antispasmodique.)

D'autres études pharmacologiques vinrent confirmer ces travaux :

B) Travaux de Vincent.

Cet auteur étudia l'action de la réglisse sur l'acétylcholine, l'histamine et les ulcères gastriques.

1° Réglisse et acétylcholine :

Dans ce premier travail, VINCENT a vérifié certains points, déjà établis par les travaux de NELEMANS, tout en poussant plus loin les investigations sur le mécanisme et les principes responsables.

a) Réglisse et pression artérielle (étudié chez le chien chloralosé).

— La réglisse provoque une hypotension rapide, suivie d'une remontée progressive. Cette action est très variable d'un sujet à l'autre. Les doses actives étaient souvent faibles (0,05 gr. de décoction/kg de poids, en injection dans la saphène). VINCENT constata que le rythme cardiaque et le rythme respiratoire n'étaient pas perturbés.

— L'auteur put constater également que le principe hypotenseur n'est pas l'acétylcholine (qui aurait pu être présente dans cette décoction de réglisse), car l'ésérinisation n'augmenta pas l'action hypotensive et la cholinestérase du sérum ne la fit pas disparaître.

— Fait curieux, au premier abord, lorsqu'on associe réglisse et acétylcholine, les effets hypotensifs ne s'ajoutent pas, mais au contraire. L'hypotension obtenue est moindre que celle provoquée par l'acétylcholine seule. Ceci s'explique facilement par l'action inhibitrice de la réglisse vis-à-vis de l'acétylcholine, qui s'exerce également à ce niveau.

— Enfin, aucune action analogue ne fut constatée avec la glycyrrhizine commerciale à des doses correspondantes.

b) Réglisse et action antispasmodique (l'agent spasmogène étant l'acétylcholine).

- Les contractions provoquées sur le muscle dorsal de sangsue sont légèrement inhibées par contact préalable avec la réglisse.
- L'effet inhibiteur est, par contre, très puissant vis-à-vis des spasmes provoqués sur l'iléon isolé de cobaye, baignant dans le liquide de Tyrode contenant de l'acétylcholine. A remarquer que c'est au niveau du tube digestif que la réglisse exerce le maximum d'effets. On peut obtenir une inhibition totale, mais, fait remarquable, cette inhibition est réversible par lavage.
- Enfin, avec le glycyrrhizate d'ammonium, l'auteur obtint des actions analogues, mais il se dépêcha de préciser que « le produit commercial utilisé était sans doute d'une pureté imparfaite ».

c) Réglisse et cholinestérase (étude sur la cholinestérase du sérum de cheval et celle du cerveau de mouton).

Paradoxalement, la réglisse inhibe la cholinestérase. Donc, l'action anticholinergique de la réglisse ne s'exerce pas par l'intermédiaire de la cholinestérase, car, logiquement l'inhibition de cet enzyme aboutirait à un effet contraire. D'après VINCENT, la réglisse bloque réversiblement les effecteurs sensibles à l'acétylcholine.

2° Réglisse et Histamine :

De ce travail, il ressort que :

- La réglisse ne modifie pas l'effet hypotensif de l'histamine.
- La réglisse inhibe réversiblement les spasmes de l'iléon de cobaye, provoqués par l'histamine — à noter qu'une action semblable fut obtenue avec la glycyrrhizine commerciale, mais nous rappellerons la remarque de VINCENT sur l'impureté du produit utilisé.
- Enfin, la réglisse n'a aucun effet sur le broncho-spasme histaminique et elle ne protège pas l'animal contre une dose mortelle d'histamine.

En conclusion, l'action de la réglisse est différente de celle des antihistaminiques de synthèse, qui est beaucoup plus générale.

3° Réglisse et Ulcère gastrique :

Les ulcères ont été provoqués chez le chien par le cinchophène. Si les animaux ne mouraient pas, ils étaient sacrifiés après 15 à 20 jours, et l'estomac et le duodénum étaient regardés.

La comparaison fut faite entre un lot témoin de six chiens recevant du cinchophène et un lot de huit chiens recevant réglisse et cinchophène.

Les résultats furent les suivants :

- Chez les témoins : ulcères gastriques dans 100 % des cas.
- Chez les animaux traités préventivement par la réglisse : protection totale dans 60 % des cas; chez les autres, protection relative (les ulcères observés étaient très petits, peu évolutifs et souvent presque totalement cicatrisés).
- Le mécanisme n'est certainement pas une action anti-toxique (car la mortalité des premiers jours fut la même) mais, d'après l'auteur, l'action préventive est due aux propriétés antispasmodique, anticholinergiques et antihistaminiques de la réglisse. L'auteur pense également que la réglisse agit contre les ulcères par un effet tampon dans la zone acide (par l'acidité organique faible des préparations) et par un effet trophique s'exerçant au niveau de la muqueuse gastrique.

En conclusion, les travaux de VINCENT, tout en confirmant ceux des autres auteurs, ont précisé certains points :

Pour les propriétés antispasmodiques, l'action anticholinergique est nette et très puissante au niveau de l'iléon, mais beaucoup moins importante lorsqu'il s'agit d'autres organes. L'action antihistaminique se manifeste également au niveau du tube digestif uniquement.

Pour les propriétés hypotensives, il a été ainsi établi qu'il s'agit d'une action propre de la réglisse, cette action ne se faisant pas par l'intermédiaire de l'acétylcholine; l'action de la réglisse sur la cholinestérase serait plutôt dans le sens opposé à celui qu'on pouvait déduire logiquement.

Pour les propriétés anti-ulcéreuses, les pourcentages de protection complète rejoignent ceux des autres auteurs (autour de 50 %), ainsi que la constatation d'une protection chez les autres sujets d'expérience, non négligeable. Les lésions ne donnent jamais l'impression d'évoluer vers la perforation (et, effectivement, on n'a jamais constaté d'ulcères perforés au cours d'une expérimentation avec un produit agressif pour la muqueuse gastrique). Quant au mécanisme de cette action protectrice, l'auteur la met sur le compte des propriétés déjà reconnues à la réglisse, c'est-à-dire, l'action anti-spasmodique, antihistaminique et anticholinergique. Le principe actif responsable n'a pas été effectivement recherché. Les résultats avec la glycyrrhizine commerciale, irréguliers d'ailleurs, l'auteur les considère comme une première approximation, à cause de l'impureté du produit. (Nous rappellerons que M^{me} POINTET-GUILLOT a reconnu la présence des dérivés flavoniques dans la glycyrrhizine commerciale, par la réaction à la cyanidine.)

*
* *

II. — PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES ET THERAPEUTIQUES DES DERIVES FLAVONIQUES EXTRAITS DU SUC DE REGLISSE.

Nous rappelons brièvement l'évolution des idées qui ont orienté la recherche des principes actifs responsables des propriétés anti-spasmodiques et anti-ulcéreuses du suc de réglisse, dans la direction des dérivés flavoniques et ont décidé M^{me} POINTET-GUILLOT d'entreprendre cette étude :

- En 1949, NELEMANS affirme que l'action spasmodolytique n'est pas due à la glycyrrhizine.
- En 1952, HOLLER et SCHIRMER constatent expérimentalement que l'élimination de la glycyrrhizine ne diminuait pas l'action anti-ulcéreuse de la réglisse.
- En 1953, HENNEMAN et KUNERT émettent l'idée de la dualité des principes actifs : *glycyrrhizine* (action sur l'équilibre hydro-électrique), et une *autre substance* (action antispasmodique et anti-ulcéreuse).

- En 1955, BERGER et HOLLER montrent qu'il n'y a aucune correspondance entre la teneur en acide glycyrrhizique et l'action antispasmodique.
- La même année, le Professeur PARIS émet l'hypothèse que l'activité spasmolytique est due aux dérivés flavoniques de la réglisse, et il expérimente l'activité du liquiritoside sur l'intestin isolé de lapin.
- En 1957, BERGER et HOLLER confirment l'hypothèse du Professeur PARIS en remarquant le parallélisme entre l'intensité de la coloration jaune due aux flavanones du suc de réglisse et l'action spasmolytique.
- Le travail de M^{me} POINTET-GUILLOT s'étend de 1954 à 1958, date à laquelle elle soutint sa thèse de doctorat en pharmacie, à Paris.

Après l'extraction des dérivés flavoniques totaux de la réglisse et leur fractionnement, elle étudia les propriétés physico-chimiques des flavanones et des chalcones séparément.

L'étude physiologique fut réalisée avec l'extrait total des dérivés flavoniques du suc de réglisse, composé de 40 % de liquiritoside (flavanone) et 60 % d'iso-liquiritoside (chalcone).

La toxicité aiguë et chronique déterminée (les produits se montrèrent inoffensifs chez l'animal à des doses très élevées), l'auteur s'attaqua à l'étude des propriétés antispasmodiques et des propriétés anti-ulcéreuses des extraits flavoniques du suc de réglisse. A ce plan de travail, calqué sur les modèles de tous les autres travaux sur la réglisse, M^{me} POINTET-GUILLOT ajouta l'étude de l'action des extraits flavoniques sur la perméabilité et la résistance des capillaires.

L'activité antispasmodique a été étudiée sur l'iléon isolé de lapin, d'après la technique classique de Magnus. Les résultats furent les suivants :

- A une concentration suffisante (1/2500), les extraits flavoniques provoquent une chute complète du tonus et de l'amplitude des contractions spontanées, comme l'avaient montré BUSQUET et NELEMANS-STAMPERIUS, avec le suc de réglisse entier.

Les contractions provoquées par l'acétylcholine, par l'histamine ou par le chlorure de baryum, furent inhibées par l'adjonction de la solution flavonique dans le bain de Tyrode.

L'activité hypotensive étudiée chez le rat, par la méthode de l'ischémie rénale, a montré que les dérivés flavoniques du suc de réglisse possèdent une faible action hypotensive, se décomposant en deux temps :

- Chute initiale notable, mais de courte durée, la pression artérielle revenant à une valeur proche de la normale dans les deux heures suivant l'administration.
- Chute secondaire, plus progressive, mais d'une durée beaucoup plus longue (36 heures).

L'activité anti-ulcéreuse fut étudiée sur le rat; les lésions gastriques étant provoquées par ligature du pylore (technique Shay). La comparaison entre le groupe témoin et le groupe ayant reçu préventivement une solution d'extraits flavoniques, donna les résultats suivants :

- *Protection totale* : 54,2% des animaux ayant eu des extraits flavoniques de réglisse avaient un estomac normal (ce nombre était seulement de 16,6 % dans la série témoin).
- *Protection relative* : l'auteur constata que les lésions gastriques dans le groupe étudié étaient moins sévères que dans le groupe témoin. Arbitrairement, on donna aux lésions un coefficient, allant de +1 à +4, suivant leur gravité; en multipliant ainsi le nombre des lésions avec le coefficient affecté à chacune d'elle, et en faisant la moyenne, on obtint l'indice de gravité + 2,72 pour les animaux témoins, et seulement + 1,82 pour ceux ayant reçu la solution d'extraits flavoniques.

Si les travaux relatés ci-dessus suivent le plan de toutes les études sur la réglisse, la recherche de l'action du suc de réglisse sur les capillaires n'avait jamais été entreprise. C'est donc une voie nouvelle de recherche que M^{me} POINTET-GUILLOT inaugura avec son étude de l'influence des extraits flavoniques de la réglisse sur la perméabilité et la résistance des capillaires.

L'action sur la perméabilité capillaire, étudié chez le lapin par le test de la diffusion d'une solution de bleu trypan à travers la paroi capillaire de l'animal, montra que, après administration d'extraits flavoniques, la perméabilité était considérablement diminuée (proportion 2 à 4, et même 2 à 7).

L'action sur la résistance capillaire, étudié sur le cobaye par la détermination du temps d'apparition des taches purpuriques, sous l'influence de la pression, montra que les dérivés flavoniques, extraits de la racine de réglisse augmentent la résistance de la paroi capillaire de façon importante et prolongée. Les temps d'apparition des pétéchies ont, en moyenne, doublé 48 heures après l'administration des dérivés flavoniques de la réglisse, et sont devenus six fois plus importants 6 jours après cette administration.

Nous nous apercevons donc, que les extraits flavoniques du suc de réglisse sont doués des propriétés vitaminiques P. C'est là une notion nouvelle dans la pharmacologie de la réglisse, mais courante dans celle des flavonoïdes.

Dès lors, nous pouvons supposer que les propriétés anti-inflammatoires retrouvées par divers auteurs étudiant la réglisse, peuvent être attribuées aux dérivés flavoniques. (En effet, l'unanimité est faite sur la notion, que la glycyrrhizine n'a aucune propriété anti-inflammatoire, tout au moins, administrée par voie générale). Par contre, une étude de l'action anti-inflammatoire d'une association phénylbutazone — suc de réglisse déglycyrrhizinisé, faite par MARTEAU, montrait que cette association possédait un pouvoir anti-inflammatoire supérieur à celui de la même quantité de phénylbutazone seule. L'explication de cette synergie médicamenteuse serait dans l'adjonction des propriétés anti-inflammatoires des dérivés flavoniques du suc de réglisse à celles de la phénylbutazone.

En excluant l'étude de la résistance et de la perméabilité capillaire qui introduit des notions nouvelles dans la pharmacologie de la réglisse, nous nous apercevons que les résultats obtenus par M^{mo} POINTET-GUILLOT, avec les extraits de réglisse, sont parfaitement superposables à ceux obtenus avec le suc de réglisse total. Dès lors, l'idée que les extraits flavoniques jouent, dans le suc de réglisse, le rôle de principes actifs responsables des propriétés

antispasmodiques et antihistaminiques recherchées en pathologie digestive pour le traitement des gastrites et des ulcères, s'impose.

L'idée aussi, qu'on pouvait éliminer, sans dommages, la glycyrrhizine des préparations de réglisse destinées à la thérapeutique digestive, paraissait logique. Cette élimination avait naturellement comme but de permettre l'administration de réglisse, aussi longtemps que nécessaire, sans risque d'effets secondaires, voire d'accidents.

La confirmation de cette hypothèse nous avait été donnée par des cliniciens (dont le premier fut encore REVERS), en traitant, sans incidents, avec des réglisses dont on avait éliminé la glycyrrhizine. Mais ces publications ne pouvaient pas remplacer la rigueur scientifique d'une étude expérimentale en laboratoire; en particulier, les maladies auxquelles cette thérapeutique s'adresse, manquant de tests de guérison bien déterminés, les résultats peuvent toujours prêter à discussion.

Il nous fallait donc une expérimentation sur l'animal, prouvant qu'après déglycyrrhization, un suc de réglisse conservait toutes les propriétés considérées comme responsables des vertus thérapeutiques de la réglisse en pathologie digestive (propriétés antispasmodiques et protectrices contre les ulcères provoqués).

M. le Professeur agrégé LAMARCHE a bien voulu entreprendre ce travail dans les Laboratoires de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Nancy, de discuter avec nous ses résultats, et nous permettre de les rendre publics dans cette étude. Nous tenons à lui exprimer ici toute notre gratitude.

III. — PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES ET THERAPEUTIQUES DU SUC DE REGLISSE DEGLYCYRRHIZINISE.

Les travaux furent effectués sur l'intestin isolé de rat, maintenu en survie selon la technique de Magnus. Après l'étude de l'influence du suc de réglisse déglycyrrhizinisé sur la motricité spontanée, l'étude de l'activité antispasmodique fut divisée en :

- Activité antispasmodique neurotrope (anti-acétylcholinique) préventive et curative.
- Activité antispasmodique musculotrope (papavérinique) préventive et curative.

Les résultats furent les suivants :

Sur la motricité spontanée : le suc de réglisse déglycyrrhizinisé se révéla capable d'inhiber le tonus de l'organe, sans diminuer notablement l'amplitude de ces contractions.

L'activité antispasmodique neurotrope fut étudiée sur les contractions provoquées par l'acétylcholine. Lorsque le produit est introduit avant l'acétylcholine, et empêche l'apparition des contractions, on peut affirmer qu'il possède une action préventive. Lorsqu'il est introduit après l'acétylcholine et inhibe les contractions déclenchées par celle-ci, on peut affirmer que le produit a une action curative. Le suc de réglisse déglycyrrhizinisé s'est révélé doué de propriétés curatives très puissantes (car il put inhiber complètement l'action de l'acétylcholine introduite auparavant) et de propriétés préventives moins puissantes (car il ne pût inhiber que partiellement l'action de l'acétylcholine introduite après).

L'activité antispasmodique musculotrope fut étudiée en prenant comme agent spasmogène le chlorure de baryum. En procédant de la même manière, le suc de réglisse déglycyrrhizinisé se révéla doué de puissantes propriétés préventives et curatives. En effet, il put s'opposer entièrement à l'apparition des spasmes, ou les inhiber totalement lorsque ceux-ci ont été déclenchés par le produit spasmogène.

Propriétés anti-ulcéreuses. — Ces propriétés ne furent pas étudiées avec un suc de réglisse seul, comme dans l'expérimentation précédente, mais avec un produit dans lequel le suc de réglisse déglycyrrhizinisé figure en tant que principal constituant. La composition de ce produit est la suivante :

Suc de réglisse déglycyrrhizinisé	0,38 g
Nitrate basique de bismuth	0,10 g
Hydroxyde d'aluminium colloïdal	0,10 g
Carbonate de magnésium	0,20 g

Carbonate monosodique	0,10 g
Rhizome d'açore vrai	0,03 g
Ecoree de bourdaine	0,03 g
Excipient	Q.S.P. 1,05 g

Les essais sur l'action anti-ulcéreuse de ce produit furent effectués chez des rats auxquels on produisait des ulcères par contrainte. Deux lots de rats furent comparés :

- Un lot témoin sacrifié après 24 heures de mise en contrainte (par suspension dans une cage grillagée).
- Un lot qui avait reçu, par sonde gastrique, une suspension du produit cité ci-dessus à la dose de 0,1 g./100 g. de poids corporel, dans les trois jours précédant l'épreuve de contrainte (identique à celle subie par le lot témoin).

En faisant la moyenne d'ulcères par animal, on constate :

- *Pour les gros ulcères* : 2,7 dans le groupe témoin contre 0,4 dans le groupe traité préventivement.
- *Pour les petits ulcères* : le calcul montrait le même nombre dans les deux groupes.
- *Pour les simples érosions* : dont il n'a pas été fait le décompte exact, il était de toute évidence que leur nombre était beaucoup plus élevé chez les animaux témoins.

Naturellement, cette dernière partie n'a pas une valeur absolue quant à l'action anti-ulcéreuse du suc de réglisse déglycyrrhizinisé, car le produit était composé.

Nous avons quand même tenu à la relater pour plusieurs raisons :

- 1° La ressemblance des résultats avec ceux obtenus avec le suc de réglisse entier et avec les dérivés flavoniques nous paraît significative.
- 2° Au cours de la même expérimentation sur le produit composé mentionné ci-dessus, l'activité antispasmodique neurotrope et muscolotrope préventive et curative fut étudiée. Les résultats de cette expérimentation furent exactement comparables à ceux obtenus avec le suc de réglisse déglycyrrhizinisé.

3° Nous pensons qu'aucun des produits contenus dans la formule ci-dessus, à côté du suc de réglisse déglycyrrhizinisé, n'est capable de modifier d'une manière appréciable les résultats de la protection de l'estomac contre l'ulcère par contrainte.

*
* *

Au terme de ce chapitre, la superposition des propriétés anti-spasmodiques, hypotensives et anti-ulcéreuses du suc de réglisse entier, du suc de réglisse déglycyrrhizinisé et des dérivés flavoniques, nous paraît frappante.

Il nous semble évident, après cette étude comparative, que les dérivés flavoniques du suc de réglisse sont les principes responsables des propriétés utiles en gastro-entérologie; la glycyrrhizine paraît au contraire inutile, car un suc de réglisse déglycyrrhizinisé possède toutes les vertus thérapeutiques.

La glycyrrhizine étant donc inutile, et par ailleurs, sa présence comportant des risques, la déglycyrrhizinisation de la réglisse nous apparaît plus que souhaitable.

Une question reste ouverte : est-il indifférent d'utiliser les dérivés flavoniques isolés, ou est-il préférable d'utiliser le suc de réglisse déglycyrrhizinisé ? Nous ne pouvons pas répondre à cette question à un moment où les expérimentations cliniques avec des dérivés flavoniques n'ont pas été encore réalisées, à notre connaissance. Nous pouvons nous demander, par contre, si dans le suc de réglisse n'existent pas d'autres principes « anti-ulcéreux », conservés dans le suc de réglisse déglycyrrhizinisé, mais pouvant être détruits en partie au cours de l'extraction des dérivés flavoniques.

Tout ceci nous montre que des drogues végétales, utilisées depuis des millénaires, n'ont pas encore fini d'être connues et peuvent offrir encore un intérêt indéniable.

TABLEAU RECAPITULATIF

Le tableau ci-dessous, résume les résultats de l'ensemble des travaux étudiés :

	Propriétés type minéralo- corticoïde	Propriétés anti- spasmodiques	Propriétés hypo- tensives	Propriétés anti- ulcéreuses	Propriétés anti- inflammatoires
Suc de réglisse entier	+	+	+	+	non recherchées
	(Molhuysen Borst, etc.)	(Nelemans, Vincent)	(Nelemans, Vincent)	(Nelemans, Vincent)	
Suc de réglisse déglycyrrhizi- nisé	—	+	non recherchées	+	+
	(Varay)	(Lamarche)		(Lamarche)	(Marteau)
Extraits flavoniques du suc de réglisse	recherche inutile (1)	+	+	+	+
		(Pointet- Guillot)	(Pointet- Guillot)	(Pointet- Guillot)	(sur les capillaires (Pointet-G.)
Glycyr- rhizine	+	Improbable (2)	—	non recherchées improbables (3)	— (4) (Louis et Conn, Delbarre)
	(Groen, Pelser, Louis et Conn)		(Vincent)		

(1) Du fait de l'absence de ces propriétés dans le suc de réglisse déglycyrrhizinisé.

(2) Car : a) L'action antispasmodique n'est pas proportionnelle à la quantité de glycyrrhizine présente (NELEMANS, HOLLER et SHIRMER).

b) VINCENT a affirmé sous réserve l'existence de cette action et M^{me} POINTET-GUILLOT prouva la présence de dérivés flavoniques dans la glycyrrhizine commerciale utilisée par VINCENT.

c) Un suc de réglisse sans glycyrrhizine possède une action antispasmodique et anti-ulcéreuse comparable au suc entier.

(3) Car l'action anti-ulcéreuse est due aux propriétés antispasmodiques (voir donc les remarques précédentes).

(4) Sous réserve de la possibilité d'une action anti-inflammatoire uniquement par application directe, en dermatologie (ADAMSON et TILLMAN, CHARPY et CASTELAIN).

CONCLUSIONS

En réunissant et étudiant chronologiquement les travaux dont la réglisse a été l'objet, certains faits nous paraissent se détacher :

Depuis l'antiquité, et jusqu'en 1948, la réglisse occupa une place non négligeable en thérapeutique. Mais les affections respiratoires, urinaires, etc., dans lesquelles elle était prescrite empiriquement, bénéficièrent, avec les progrès de la science, de l'avènement de produits plus efficaces. Elle aurait perdu définitivement droit de cité en thérapeutique, si ses vertus en gastro-entérologie n'avaient été découverts.

Depuis cette découverte, en 15 ans, un nombre très important de travaux chimiques, pharmacologiques et cliniques lui furent consacrés, partout dans le monde, témoignant du nouvel intérêt suscité par ce produit et aboutissant aux résultats suivants :

Du point de vue chimique, à côté de la glycyrrhizine, qui a tenu trop longtemps la vedette, et à laquelle on a attribué des propriétés qu'elle n'avait pas, un autre principe actif, les dérivés flavoniques, s'imposa. Ils se révélèrent porteurs de propriétés intéressantes en thérapeutique digestive.

Du point de vue pharmacologique, les propriétés antispasmodique, anticholinergiques, antihistaminiques et hypotensives (NELEMANS, VINCENT) du suc de réglisse étaient découvertes, propriétés qui expliquaient l'action préventive contre les ulcères provoqués

chez les animaux, que la réglisse possédait. En provoquant des ulcères par tous les moyens connus :

- ulcère par ligature du pylore;
- ulcère histaminique;
- ulcère cinchophénique;
- ulcère par contrainte;
- ulcère médicamenteux par la phénylbutazone,

on prouva que le suc de réglisse exerçait une protection absolue chez un animal sur deux, et qu'il éliminait le risque de perforation chez les autres, en diminuant l'intensité des lésions et en leur donnant un caractère éphémère.

Enfin, du point de vue clinique, en Hollande, en France, en Allemagne, en Angleterre, au Japon, on publia successivement des observations qui élevaient la réglisse au rang d'agent thérapeutique digestif de premier ordre, exerçant une action antalgique immédiate dans les gastrites et ulcères, et pouvant constituer à elle seule, un traitement anti-ulcéreux, au même titre que les meilleurs produits connus de nos jours.

La simplicité de son mode d'administration présentait pour les thérapeutes un avantage non négligeable au cours des traitements courants et prolongés. Mais cet élan fut vite freiné par la publication des incidents et accidents, parfois graves, dûs à des produits à base de réglisse.

Au fur et à mesure que le dossier des publications sur les propriétés bénéfiques ou nuisibles de la réglisse grossissait, un certain nombre de discordances apparaissaient, des doutes planaient et des questions nouvelles surgissaient. Ce qui nous a paru troublant, c'était le fait que les contradictions portaient sur un point essentiel : le principe actif en thérapeutique digestive. Si l'unanimité, à quelques exceptions près, était faite sur le principe du suc de réglisse responsable des accidents, le doute planait sur la fréquence et l'importance de ces accidents, l'irrégularité de leur apparition demandait une explication.

Afin de faire le point sur les connaissances actuelles dans ce domaine, nous avons entrepris une étude comparative des travaux

sur la réglisse, en essayant de dégager les concordances et d'expliquer les divergeances. Pour certains points qui demandaient des preuves qu'on ne pouvait pas trouver dans la littérature médicale, nous avons pu fournir ici des documents tirés des expérimentations animales ou cliniques, qui nous paraissaient indispensables pour tirer des conclusions.

Nous sommes loin de vouloir prétendre que notre travail a pu répondre à toutes les questions qu'on est en droit de se poser à l'heure actuelle, concernant la réglisse. Bien au contraire, au cours de notre étude, des questions nouvelles nous sont apparues, auxquelles nous envisageons de répondre par des travaux nouveaux.

Mais, après cette étude, certains faits nous paraissent acquis :

1° Le suc de réglisse renferme au moins deux principes actifs doués de propriétés susceptibles d'être utilisées en thérapeutique.

a) *Des dérivés flavoniques* (liquiritoside et iso-liquiritoside) ayant des propriétés antispasmodiques neurotropes (anticholinergiques) et musculotropes (papavérinique), antihistaminiques, hypotensives, vitaminiques P et anti-ulcéreuses. La plupart de ces propriétés, très intéressantes en thérapeutique digestive, font des dérivés flavoniques du suc de réglisse le principe actif anti-gastritique et anti-ulcéreux.

b) *La glycyrrhizine* ayant une influence sur l'équilibre hydro-électrolytique de type minéralo-corticoïde (rétention hydro-saline et fuite rénale de potassium), intéressante dans les maladies se caractérisant par des troubles biologiques inverses, dont le type est la maladie d'Addison. Ces propriétés font de la glycyrrhizine (et de son dérivé : l'acide glycyrrhétique ou glycyrrhétinique) le principe actif endocrinologique.

2° La découverte de cette dualité des principes actifs a des conséquences théoriques et pratiques considérables.

a) Les accidents apparus après ingestion de réglisse, sont la conséquence du déséquilibre hydro-électrolytique provoqué par la glycyrrhizine.

— *La symptomatologie* de ces accidents sur laquelle beau-

coup d'auteurs français ont insisté dernièrement, est celle des hypokaliémies par déplétion potassique.

-- *L'importance* des manifestations d'intolérance à la glycyrrhizine contenue dans la réglisse va, des simples effets secondaires (céphalées, œdèmes), aux incidents (hypertension artérielle, asthme cardiaque), et jusqu'aux accidents graves (crises de tétanies, paralysies) qui peuvent se terminer tragiquement en absence de diagnostic, suppression du produit à base de glycyrrhizine, et traitement.

— *La fréquence* des effets secondaires dus à l'ingestion du suc de réglisse contenant de la glycyrrhizine est difficile à apprécier. Elle dépend naturellement de la limite à laquelle est poussée l'investigation. D'après la plupart des auteurs, si on prend en considération uniquement les manifestations cliniquement apparentes (céphalées, œdèmes, etc.), elle est de l'ordre de 20 % au cours des traitements (REVERS, FAIRNBAIRN). Mais si on poussait les investigations jusqu'au dosage systématique des constantes biologiques, nous pensons que ce pourcentage est loin de la réalité (nous nous proposons d'effectuer cette expérimentation).

Quant à la fréquence des accidents graves, au premier abord, en comptant les publications, elle paraît faible. Mais nous croyons que, pour se faire une idée plus précise, il faut tenir compte, d'une part, du fait que la première publication française n'est vieille que de trois ans, et que depuis, le nombre de publications d'accidents survenus en France est relativement important et, d'autre part, des cas non publiés, et surtout de ceux pour lesquels l'étiologie n'a pas été retrouvée, faute de recherche systématique. A ce propos, nous croyons utile de mentionner ici la publication parue au moment même où nous rédigeons ces conclusions, relatant 2 cas de paralysie avec hypokaliémie, et 25 cas d'hypertension artérielle après ingestion d'une boisson à base de réglisse (observés par MM. MINVIELLE, CRISTOL et BADACH, à Montpellier, dans un pavillon hospitalier réservé à la désintoxication alcoolique). Ce qui est

intéressant à remarquer, c'est que le diagnostic étiologique des 25 cas d'hypertension fut fait à la suite de l'orientation donnée par les 2 cas de paralysie.

C'est en relation avec la fréquence et l'importance des phénomènes secondaires, que nous devons relater les conclusions auxquelles nous sommes arrivés au cours de cette étude, quant à l'irrégularité de manifestation de ces effets secondaires. L'apparition et l'importance des troubles paraît dû :

- A la variabilité de teneur en glycyrrhizine du produit ingéré (qui dépend elle-même, de l'origine de la plante et du mode de fabrication; la teneur peut varier d'un échantillon à l'autre du même produit).
- De la sensibilité individuelle à la glycyrrhizine, qui paraît très variable d'un sujet à l'autre (20 % des sujets étant extrêmement sensibles). De toute manière, nous avons pu établir, d'après les travaux de Rawland CALVERT et PELSER, la possibilité de sensibilisation à la glycyrrhizine, au cours du traitement. Ainsi, des doses de glycyrrhizine inoffensives au début, pourraient devenir trop importantes, voire nuisibles par la suite.

- b) Les dérivés flavoniques étant les composants porteurs de toutes les propriétés du suc de réglisse, recherchées dans les traitements anti-gastriques et anti-ulcéreux, leur présence apparaît comme nécessaire et suffisante dans les produits destinés à la thérapeutique gastro-entérologique.

En réunissant les constatations relatives aux accidents, à celles relatives aux principes actifs, nous pouvons conclure que la déglycyrrhizinisation du suc de réglisse nous semble nécessaire, car par cette action, on écarte complètement les risques d'accidents, sans enlever en rien à la réglisse ses vertus thérapeutiques.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu, le Doyen,
G. CORDIER

Vu, le Président du Jury,
P. DESGREZ

Vu et permis d'imprimer.

Le Recteur,
J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1. BEGNINI (R.) et FRANCO (E.). — Sur l'action pharmacologique de l'acide glycyrrhétique et sur ses applications thérapeutiques. Recherches sur l'action bactériostatique de l'acide β glycyrrhétique et de quelques-uns de ses dérivés. *Pharm. Weekbl.*, 1958, 93, 114-118.
2. BERGER (H.) et HOLLER (H.). — Zür spasmodischen Wirkung handelsüblichen Succus-Liquiritiæ-Sorten. *Scientia Pharm.*, 1955, 23, 145-148.
3. BERGER (H.) et HOLLER (H.). — Succus Liquiritiæ in der Therapie. *Scientia Pharm.*, 1955, 23, 157-163.
4. BERGER (H.) et HOLLER (H.). — Die spasmodischen Wirkstoffe von Glycyrrhiza glabra L... *Scientia Pharm.*, 1957, 25, 172-176.
5. BORST, HOLT, de VRIES, MOLHUYSEN. — *Lancet*, 1953, 264, 657. Liquorice and cortisone in Addison's et Simmond's Disease.
6. BORST, de VRIES. — *Lancet*, 1950, 259. The three Types of « Natural » Diuresis.
7. BUSQUET. — L'action modératrice de la réglisse sur la contractibilité de l'intestin isolé. *Bul. Gén. Thérap.*, 1932, 183, 115.
8. CALVERT. — Liquorice Extract in Addison's Disease. Successful Long-Term Therapy. *Lancet*, 1954, 805.
9. CARD, MITCHELL, STROMG, TAYLOR, TOMPSETT, WILSON. — Effects of Liquorice and its Derivatives on Salt and Water Metabolism.
10. CAYLEY. — *British Medical Journal*, 1950, 2, 477.
11. CHARPY et CASTELAIN. — Essais de préparations externes à base d'acide glycyrrhétinique comme traitement anti-inflammatoire. *Presse Médicale*, 1957, 1000.

12. COSTELLO (C.H.) et LYNN (E.V.). — Estrogenic substances from plants : Glycyrrhiza. *J. of amer. pharm Assoc.*, 1950, 39, 177-180.
13. DELBARRE (F.). — Effets physiologiques et propriétés thérapeutiques de l'acide glycyrrhétic. *Concours Médical*, 1956, p. 4443-4449.
14. DESMAREZ. — A propos de l'inhibition de la sécrétion gastrique et de l'action anti-ulcéreuse des extraits de réglisse ou d'Ipéca. C.R. Société de Biologie, 1956, 150, 1022-1023.
15. DROSDOWSKI, ROBEL, SEBAOUN. — Syndrome de déplétion potassique simulant une maladie de Conn, provoquée par la glycyrrhizine. *Presse Médicale*, 1961, 69, 7, p. 294-195.
16. EERENS. — Le succus liquiritiæ dans la thérapeutique des ulcères de l'estomac et des intestins. *J. Pharm. Belgique*, 1953, 35, 207, et 392.
17. FAIRBAIRN (J.W.). — Some recent advances in the knowledge of the constituents of vegetable drugs. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1953, 5, 281-291.
18. GALAL. — The effects of glycyrrhetic acid on salt and water metabolism. *British Journ. Pharmacol.*, 1955, 10, 305-313.
19. GIROIRE, CHARBONNEL, VERCELLETTO, DELHUMEAU. — Une nouvelle observation de paralysie avec hypokaliémie par ingestion excessive d'extrait de réglisse. *Revue Neurologique*, 1961, 104, 539-543.
20. GOSSET. — La réglisse en gastro-entérologie. *Concours Médical*, 1954, 4, 325-326.
21. GROEN, PELSER, WILLEBRANDE, KAMMINGA. — Liquorice Extract for the treatment of Addison's Disease. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1951, 3, 862 et *New England J. Medical*, 1951, 244, 471-475.
22. GROEN, PELSER, FRENKEL, KAMMINGA et WILLEBRANDE. — Effect of Glycyrrhizinic Acid on the Electrolyte Metabolism in Addison's Disease. *Journal Clinical Investigation*, 1952, 31, 87-91.
23. GUTTMANN et KANOUL. — Essai de traitement de gastrites et ulcères gastro-duodénaux par la réglisse. *Archives des Maladies du tube digestif et Nutrition*, 1953, 42, 563-570 et *Presse Médicale*, 1953, 61, 638.
24. HASSAN, PALUMBO, EDMADJIAN. — The electrolytic effects of liquorice preparations in the adrenalectomized rat. *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1954, 43, 551-554.
25. HENNEMANN (H.) et KUNERT (G.). — Die Rolle der Glycyrrhizinsäure bei der Behandlung des Ulcus pepticum mit Succus Liquiritiæ. *Die Pharmazie*, 1953, 8, 463-467 et 725.
26. HOLLER et SCHIRMER (K.). — Experimentelle Untersuchungen über den Anti-ulkusfaktor im Succus liquiritiæ. *Wien. med. Wschr.*, 1952, 102, 423-424.

27. HUDSON, HITTELMAN et PODBEREZEL. — Use of glycyrrhizin after bilateral adrenalectomy. *New England J. med.*, 1954, 251, 641-646.
28. HUDSON, MITTELMAN, MANN. — Urinary Steroid Excretion after total Adrenalectomy. Levels of 17-Keto-Steroids in Cancer Patients Maintained on Varying Amounts of Cortisone Acetate and Glycyrrhizin. *Journal clin. Endocrinology*, 1953, 13, 1064-1069.
29. IRLE (Dr. F.). — Beobachtungen bei der ambulantes Röntgenuntersuchung des Magres-und Zwölffingerdarm-Geschwürs vor und nach der Behandlung mit *Succus liquiritiæ*. *Münch. med. Wschr.*, 1952, 94, 1173-1176.
30. KATWIJK (V.M. Van) et HUIS IN'T VELD (L.G.). — Metabolism of Glycyrrhetic acid in human subjects. *Nature*, 1954, 173, 733.
31. LA BARRE et DESMAREZ. — Action protectrice de divers agents pharmacologiques d'origine végétale sur l'ulcère gastrique expérimental. *Journées Thérapeutiques*, 1956, 37-40.
32. LECLERC. — Histoire et Pharmacologie de la Réglisse. *Revue de Phytothérapie*, 1943, 35-39.
33. LECLERC. — A propos de quelques applications peu connues de la réglisse. *Presse Médicale*, 24 août 1935.
34. LOUIS (L.H.), CONN (J.W.) et ARBOR (A.). — Preparations of glycyrrhizinic acid, the electrolyte active principle of liquorice, its effects upon metabolism and upon pituitary adrenal function in man. *J. of Lab. and Clin. med.*, 1956, 47, 20-28.
35. MARTEAU (J.). — Tentative de protection de la muqueuse gastrique contre les accidents de la phénylbutazone. Thèse médecine Paris, 1958.
36. MINVIELLE, CRISTOL et BADACH. — L'abus de réglisse (glycyrrhizine). *Presse Médicale*, 19 oct. 1963.
37. MOLHUYSEN, GERBRANDY, de VRIES, de JONG, LENSTRA, TURNER, BORST. — Desoxy-cortone-like action of liquorice extract. *Journal Pharm. Pharmacol.*, 1951, 3, 189 et *Lancet*, 1950, 381.
38. MOLLARET, GOULON, TOURNILHAC. — Quadriplégie avec hypokaliémie et Alcalose Métabolique secondaire à l'ingestion massive et prolongée d'extraits de réglisse, chez un psychopathe éthylique et potomane. *Bulletins et Mémoires, Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1960, 13-14, 491-512.
39. NELEMANS-STAMPERIUS. — *Succus Liquiritiæ* eu maagzweren (en pharmacologisch onderzoek). Thèse Doct. Med., Utrecht 1949.
40. NISHIYAMA. — Desoxycorticosterone-like effect and the therapeutic effect on peptic ulcer of liquorice. *Igaku Kenkyu*, 1955, 25, 366.

41. PARIS (R.) et VAIREL (E.G.). — Action comparée du rutoside et de quelques dérivés flavoniques sur la résistance et la perméabilité des capillaires. *An. Pharm. fr.*, 1949, 7, 510.
 42. PARIS (R.). — Acquisitions Récentes en phytothérapie. *Act. Pharmacol.*, Masson, 1956, 9^e s. 143.
 43. PARIS (R.) et CORNILLEAU. — Caractérisation et Dosage des dérivés flavoniques. *Ann. Pharm. fr.*, 1955, 13, 192-199.
 44. PARIS (R.) et GUILLOT. — Sur le liquiritoside, flavoniside de la racine de réglisse. *Ann. Pharm. fr.*, 1955, 73, 592.
 45. POILPRE et MORIN. — Un cas de quadriplégie survenu après une cure de désintoxication. *Ouest Médical*, 10 mars 1963.
 46. POINTET-GUILLOT. — Contribution à l'étude chimique et pharmacologique de la réglisse. Thèse doct. pharmacie, Paris, 1958.
 47. PASTEUR-VALERY-RADOT, HALPERN et MARTIN. — Recherches expérimentales sur la protection de l'ulcus et de la perforation gastrique par l'histamine. *Presse Médicale*, 1947, 55, 185-186.
 48. REVERS. — Heeft Succus Liquiritiæ een genezende werking op de maagweer ? *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 1946, 90, (1) 135-137.
 49. REVERS. — De behandeling van ulcus ventriculi en ulcus duodeni met Succus Liquiritiæ. *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 1948, 92 (3) 2968-2973; 1948, 92 (4) 3567-3569.
 50. REVERS. — Enige eigenschappen van Succus Liquiritiæ. *Ned Tijdschr. Geneesk.*, 1951, 95, (1) 120-123; 1952, 96 (3) 2338-2341.
 51. ROUSSAK. — Fatal Hypokalaemic Alkalosis with Tetany during Liquorice and P. A. S. Therapy. *Brit. Med., Journ.*, 1952, 360
 52. STRONG. — Serum potassium deficiency during treatment with sodium P. A. S. and liquorice extract. *Brit. Med. Journ.*, 1951, 2, 998-1002
 53. TOURNILHAC. — Contribution à l'étude des paralysies avec dyskaliémie. Thèse Fac. Méd. Paris, 1958.
 54. VINCENT. — La réglisse, médicament anti-spasmodique. *Revue de Phytothérapie*, janv. 1951.
 55. VINCENT. — Réglisse et Histamine. *Thérapie*, 4, 1952, 337-341.
 56. VINCENT. — Réglisse et Acetylcholine. *Thérapie*, 6, 1951, 448-455.
 57. VINCENT. — Réglisse et Ulcère gastrique. *Thérapie*, 1, 1954, 68-74.
-

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	17
--------------------	----

PREMIERE PARTIE

I. — Composition chimique de la réglisse	21
— La glycyrrhizine	21
— Les dérivés flavoniques	23
— Les œstrogènes	24
II. — Historique	27
— Période d'application empirique	27
— Période intermédiaire	29
— Période moderne	30
III. — Plan de travail	41

DEUXIEME PARTIE

ETUDE DES VARIATIONS HYDRO-ELECTROLYTIQUES DUES A L'INGESTION DU SUC DE REGLISSE	43
A) Incidents et accidents dûs à la réglisse	43
1. Incidents	44
2. Accidents	46
— Hypokaliémies ayant entraîné des crises de tétanie ...	47
— Hypokaliémies ayant entraîné des paralysies	52
B) Recherche du principe responsable des variations de l'équi- libre hydro-minéral	62
1. Mise en évidence du type de variations biologiques impu- tables au suc de réglisse	63
2. Mise en évidence des constituants du suc de réglisse res- ponsable des actions de type minéralo-corticoïde	68
— Travaux avec la glycyrrhizine	68
— Travaux avec l'acide glycyrrhétique	70
3. Divers essais thérapeutiques avec la réglisse et ses consti- tuants	72
C) Etude clinique de l'action du suc de réglisse déglycyrrhizi- nisé vis-à-vis de l'équilibre électrolytique	80

TROISIEME PARTIE

ETUDE COMPARATIVE DES PROPRIETES PHARMACODY- NAMQUES ET THERAPEUTIQUES DU SUC DE REGLISSE ENTIER, DU SUC DE REGLISSE DEGLY- CYRRHIZINISE ET DES DERIVES FLAVONIQUES DU SUC DE REGLISSE	89
1° Propriétés pharmacodynamiques et thérapeutiques du suc de réglisse entier	90
A) Travaux de Nelemans-Stamperius	90
a) Action antispasmodique	90
b) Action sur la tension artérielle	91
c) Action sur les ulcères gastriques expérimentaux	91
B) Travaux de Vincent	92
1° Réglisse et acétylcholine	92
2° Réglisse et histamine	93
3° Réglisse et ulcère gastrique	94
2° Propriétés pharmacodynamiques et thérapeutiques des déri- vés flavoniques extraits du suc de réglisse	95
a) Activité antispasmodique	96
b) Activité hypotensive	97
c) Activité anti-ulcéreuse	97
d) Action sur la perméabilité des capillaires	98
e) Action sur la résistance des capillaires	98
3° Propriétés pharmacodynamiques et thérapeutiques du suc de réglisse déglycyrrhizinisé	99
— Action sur la motricité spontanée	100
— Activité antispasmodique neurotrope	100
— Activité antispasmodique musculotrope	100
— Propriétés anti-ulcéreuses	100
Tableau récapitulatif	103
CONCLUSIONS	105
Bibliographie	113

